

低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 基因多态性与中国人阿尔茨海默病发病风险的 meta 分析

刘东明, 易芳, 许宏伟, 周琳, 周亚芳

中南大学湘雅医院老年神经内科/国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅), 湖南省长沙市 410008

摘要:目的 探讨低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP-1) 基因 C766T 位点多态与中国人阿尔茨海默病 (AD) 发病风险的关系。方法 应用 LRP-1、low density lipoprotein receptor related protein 1 gene、阿尔茨海默病等关键词, 检索中国期刊全文数据库 (CJFD)、Medline、Cochrane 图书馆与中国生物医学文献数据库 (CBMdisc) 4 个数据库, 对 1997 年 1 月至 2019 年 6 月公开发表的关于中国人阿尔茨海默病 LRP-1 基因多态性的病例对照研究进行 meta 分析。结果 共纳入 16 项病例对照研究。综合数据分析, CC 基因型及 C 等位基因与中国人 AD 发病相关, 均 $P < 0.05$, 差异有统计学意义; 中国人携带 CC 基因型发生 AD 的风险是携带 CT/TT 基因型的 1.477 倍, 携带 C 等位基因发生 AD 的风险是携带 T 等位基因的 1.669 倍。CC 基因型及 C 等位基因与汉族人 AD 发病亦相关, 均 $P < 0.05$, 差异有统计学意义; 汉族人携带 CC 基因型发生 AD 的风险是携带 CT/TT 基因型的 1.711 倍, 携带 C 等位基因发生 AD 的风险是携带 T 等位基因的 2.005 倍。结论 LRP-1 基因 C766T 位点多态性与中国人, 尤其是汉族人 AD 发病风险相关, 携带 CC 基因型和 C 等位基因的个体有更大风险发生 AD。

关键词: 阿尔茨海默病; 低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 基因; 多态性; meta 分析

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.05.008

Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 gene polymorphism and risk of onset of Alzheimer's disease in Chinese population: A meta-analysis

LIU Dong-Ming, YI Fang, XU Hong-Wei, ZHOU Lin, ZHOU Ya-Fang. Department of Geratology, Xiangya Hospital, Central South University/National Clinical Research Center for Geriatric Disorders (Xiangya), Changsha, 410008, China

Corresponding author: ZHOU Ya-Fang, E-mail: zyf_1981@csu.edu.cn

Abstract: Objective To investigate the relationship between the C766T polymorphism in the low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1) gene and the risk of onset of Alzheimer's disease (AD) in China. **Methods** We searched Chinese Journal Full-Text Database, Medline, Cochrane Library, and China Biology Medicine disc for case-control studies about the relationship between the LRP-1 polymorphisms and Alzheimer's disease in Chinese population from January 1997 to June 2019, using keywords such as "LRP-1", "low-density lipoprotein receptor-related protein 1 gene", and "Alzheimer's disease". A meta-analysis was performed for the included studies. **Results** Sixteen eligible case-control studies were included. According to comprehensive data analysis, there was a significant association of AD onset with CC genotype and C allele in Chinese population ($P < 0.05$); Han Chinese population yielded the same result. CC genotype carriers had a 1.477-fold and 1.711-fold risk of developing AD relative to CT/TT genotype carriers in Chinese and Han Chinese populations, respectively. C allele carriers had a 1.669-fold and 2.005-fold risk of developing AD relative to T allele carriers in Chinese and Han Chinese populations, respectively. **Conclusions** The C766T polymorphism in the LRP-1 gene is associated with the risk of onset of AD in Chinese population, especially Han Chinese population, and CC genotype or C allele carriers have a higher risk.

Key words: Alzheimer's disease; low-density lipoprotein receptor-related protein 1 gene; polymorphism; meta-analysis

收稿日期: 2019-04-22; 修回日期: 2019-08-02

作者简介: 刘东明 (1992-), 女, 硕士, 住院医师, 硕士研究生。

通信作者: 周亚芳 (1981-), 女, 博士, 主治医师, 主要从事神经变性疾病及遗传病的研究。E-mail: zyf_1981@csu.edu.cn。

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是多发于老年人的中枢神经系统退行性疾病, 隐袭起病, 临床特征为进行性记忆减退、认知障碍和精神行为异常, 工作及生活能力下降; 病理特征为细胞外 β 淀粉样蛋白 (amyloid β , A β) 沉积形成的老年斑 (senile plaques, SP)、细胞内多聚磷酸化的细胞骨架相关蛋白 tau 蛋白聚集形成的神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 及广泛的神经元脱失和颗粒空泡变性等^[1]。该病 65 岁以上患病率约为 5%, 85 岁以上患病率约为 20%^[2]。由于 AD 病程长、治疗效果差及康复困难等特点, 严重地影响了老年人身心和生活质量。载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因多态性与 AD 的关系已经得到证实, 但 ApoE 基因多态性仅能解释部分遗传学发病机制。低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low density lipoprotein receptor related protein 1, LRP-1) 是 ApoE 的受体之一, 在 AD 患者老年斑中广泛存在, 参与调解 tau、A β 等关键蛋白的代谢, 近年受到广泛关注。有研究认为, LRP-1 基因突变会导致 A β 转运机制出现障碍, 引起 A β 在脑内的堆积, 加速 AD 的发生发展^[3]。由于针对 LRP-1 基因 C766T (rs1799986 in dbSNP) 多态性与 AD 发病风险的相关性研究结论有较大差异, 有必要搜集有关 LRP-1 基因 C766T 多态性与 AD 发病风险的病例对照研究进行 meta 分析, 综合评价不同群体中的该位点的多态性的作用, 以获取较全面的对 LRP-1 基因 C766T 多态性与 AD 关系的认识, 指导大样本的病例对照研究。

1 对象和方法

1.1 研究对象

已公开发表的有关 LRP-1 基因 C766T 多态性文献, 入选论文均为实验设计严谨、方法可靠的基因型频率或等位基因频率的病例对照研究。

1.2 研究方法

采用关键词法对中国期刊全文数据库 (CJFD)、Medline、Cochrane 图书馆与中国生物医学文献数据库 (CBMdisc) 等数据库进行文献检索, 用 “low density lipoprotein-related protein 1 gene”、“LRP-1”、“C766T”、“exon3”、“polymorphism”、“Alzheimer disease”、“低密度脂蛋白相关蛋白 C766”、“基因多态性”、“外显子 3”、“阿尔茨海默病”和“痴呆”等关键词检索 1997 年 1 月至 2019 年 6 月的文献。

1.2.1 纳入标准 ①中英文期刊已公开发表的设计良好的独立病例对照研究, 排除重复发表或不能提取统计学内容的文献; ②研究内容为 LRP-1 基因 C766T 多态性的基因型频率或等位基因频率; 对于样本人群相同而文献多于一篇的情况, 选择最近最优的一篇文献作为研究对象; ③对照组基因型分布符合哈迪-温伯格定律 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE); ④病例组为中国 AD 或痴呆患者, 对照组为中国的健康人群。

1.2.2 质量评价 对每个独立研究从以下几方面进行质量评估, 以考察每项研究是否存在偏倚及其影响程度。①实验设计是否科学; ②研究对象的纳入标准是否科学; ③统计方法是否恰当; ④是否对本研究所存在的偏倚进行了讨论。

1.2.3 资料提取和质量评价 由 2 人分别独立对文献质量进行评价, 确定提取内容, 评价及提取结果出现差异时经讨论决定, 无法达成共识时交予第三人裁定。采用软件 stata 12.0 对统计资料进行异质性检验, 存在异质性者选用随机效应模型, 计算合并 OR 值及 OR 值的 95% 可信区间 (CI), 反之则采用固定效应模型, 计算合并 OR 值及 OR 值的 95% CI; 并对汉族人群进行亚组分析, 存在异质性者选用随机效应模型, 计算合并 OR 值及 OR 值的 95% CI, 反之则采用固定效应模型, 计算合并 OR 值及 OR 值的 95% CI; 对结论是否存在发表偏倚应用秩相关检验和线性回归法进行偏倚分析。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果

共检索到 16 个相关的病例对照研究进行分析。见图 1。

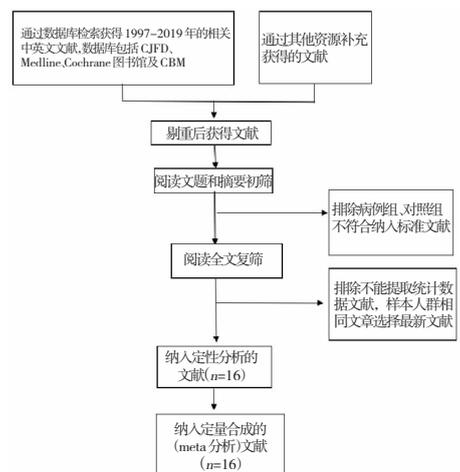


图 1 文献筛选流程图

表1 纳入 Meta 分析的病例对照研究

研究名称	样本数		C		T		C/C		C/T		T/T	
	病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组
毕胜 ^[7] ,2000	42	40	73	59	11	21	31	23	7	11	2	4
Hu CJ ^[8] ,2000	82	110	149	208	15	12	66	98	16	12	1	1
毕胜 ^[9] ,2000	38	40	68	61	8	19	31	24	6	13	1	3
郑卫东 ^[10] ,2004	79	56	150	294	8	18	72	139	6	16	1	1
王建华 ^[11] ,2004	19	68	31	86	7	50	13	33	5	20	1	15
冯亚青 ^[12] ,2006	56	75	88	100	24	50	36	38	16	24	4	13
王建华 ^[13] ,2006	56	75	88	100	24	50	36	38	16	24	4	13
陈芸 ^[14] ,2006	67	77	126	131	8	23	59	56	8	19	0	2
江文宇 ^[15] ,2006	136	150	243	273	29	27	113	127	17	19	6	4
周涌涛 ^[16] ,2006	519	549	975	987	63	111	464	452	47	83	8	14
Zhou YT ^[17] ,2008	496	478	930	857	62	99	442	391	46	75	8	12
岳蕴华 ^[18] ,2009	98	103	179	166	17	40	84	74	11	18	3	11
朱未名 ^[19] ,2011	200	200	183	181	17	19	173	171	10	15	17	14
Yuan Q ^[20] ,2013	364	291	662	248	66	66	304	232	54	52	6	7
董翔 ^[21] ,2013	80	80	73	71	7	9	66	69	6	4	8	7
吕泽平 ^[22] ,2013	164	156	311	294	17	18	149	139	13	16	2	1
总计	2496	2548	4329	4116	372	632	2139	2104	284	421	72	122

2.2 资料分析结果

2.2.1 CC、CT/TT 基因型频率分析 首先,我们对纳入的各项研究进行了同质性检验,结果 $\chi^2 = 6.56, P = 0.079, I^2 = 35.5%$,提示各独立研究间存在轻中度异质性,故采用随机效应模型对 OR 值进行合并统计分析。回归分析 $\tau = 0.0553$,认为各研究间存在异质性,需进行亚组分析,以获取异质性来源。合并统计量,总体效应检验 $Z = 3.75, P < 0.05, OR = 1.477, 95\% CI: 1.205 \sim 1.811$,认为此合并结果差异有统计学意义(图2、表2)。

表2 随机效应模型分析中国人 LRP-1 基因 C766T 多态 CC 基因型频率与 AD 的相关性

第一作者及发表时间	OR	95% CI	% Weight
毕胜,2000	2.246	0.837 ~ 6.026	3.50
Hu CJ,2000	0.515	0.235 ~ 1.131	4.99
毕胜,2000	2.952	1.048 ~ 8.318	3.23
郑卫东,2004	1.258	0.499 ~ 3.173	3.88
王建华,2004	2.298	0.782 ~ 6.753	3.02
冯亚青,2006	1.753	0.862 ~ 3.564	5.79
王建华,2006	1.753	0.862 ~ 3.564	5.79
陈芸,2006	2.766	1.133 ~ 6.752	4.11
江文宇,2006	0.890	0.473 ~ 1.672	6.79
周涌涛,2006	1.810	1.269 ~ 2.583	12.25
Zhou YT,2008	1.821	1.263 ~ 2.626	11.98
岳蕴华,2009	2.351	1.156 ~ 4.784	5.78
朱未名,2011	1.087	0.617 ~ 1.912	7.80
Yuan Q,2013	1.289	0.866 ~ 1.918	11.19
董翔,2013	0.752	0.318 ~ 1.774	4.37
吕泽平,2013	1.215	0.584 ~ 2.525	5.55
D + L pooled OR	1.477	1.205 ~ 1.811	100.00

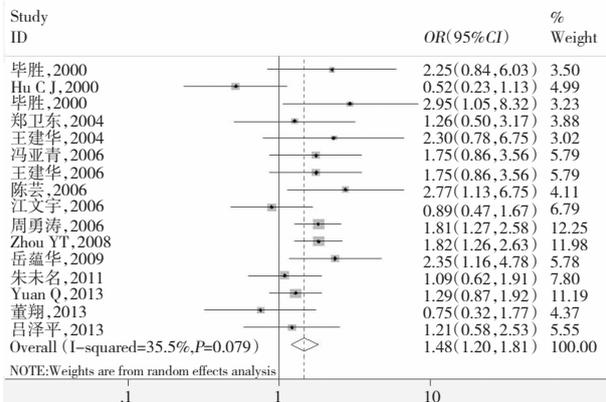


图2 中国人 LRP-1 基因 C766T 多态 CC 基因型的森林图

中国人携带 CC 基因型发生 AD 的风险是携带 CT/TT 基因型的 1.477 倍,CC 基因型与中国人 AD 发病相关。其次我们进行了亚组分析,对汉族人群的各项独立研究进行同质性检验,异质性得到明显改善,结果 $\chi^2 = 6.56, P = 0.484, I^2 = 0.0%$,提示各独立研究间存在同质性,故采用固定效应模型对 OR 值进行合并统计分析。合并统计量,总体效应检验 $Z = 5.44, P < 0.05, OR = 1.711, 95\% CI: 1.407 \sim 2.081$,认为此合并结果差异有统计学意义(图3、表3),认为汉族人携带 CC 基因型发生

AD 的风险是携带 CT/TT 基因型的 1.711 倍, CC 基因型与汉族人 AD 发病密切相关。

因频率与汉族人 AD 发病风险强相关, 汉族人携带 C 等位基因发病风险是携带 T 等位基因的 2.005 倍。

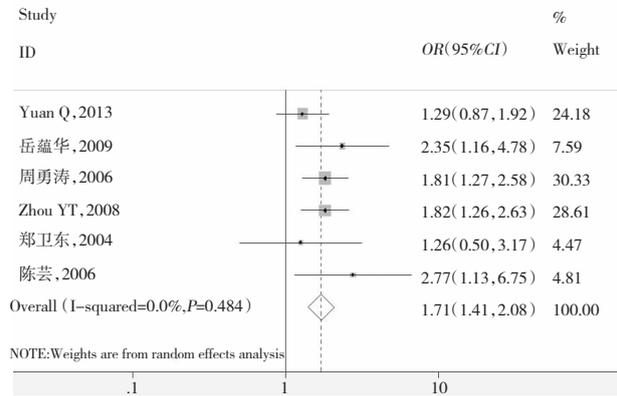


图3 中国汉族人 LRP-1 基因 C766T 多态 CC 等位基因型的森林图

表3 固定效应模型分析中国汉族人 LRP-1 基因 C766T 多态 CC 等位基因型频率与 AD 的相关性

第一作者及发表时间	OR	95% CI	% Weight
Yuan Q, 2013	1.289	0.866 ~ 1.918	24.18
岳蕴华, 2009	2.351	1.156 ~ 4.784	7.59
周涌涛, 2006	1.810	1.269 ~ 2.583	30.33
Zhou YT, 2008	1.821	1.263 ~ 2.626	28.61
郑卫东, 2004	1.258	0.499 ~ 3.173	4.47
陈芸, 2006	2.766	1.133 ~ 6.752	4.81
D + L pooled OR	1.711	1.407 ~ 2.081	100.00

2.2.2 C 等位基因频率分析 首先,我们对各项独立研究进行同质性检验,结果 $\chi^2 = 6.56, P = 0.257, I^2 = 48.0\%$,提示各独立研究间存在中度异质性,因此采用随机效应模型对 OR 值进行合并统计分析(表4)。合并统计量,总体效应检验 $Z = 4.81, P < 0.05, OR = 1.669, 95\% CI: 1.355 \sim 2.057$,认为此合并结果差异有统计学意义(图4、表4),中国人携带 C 等位基因发病风险是携带 T 等位基因的 1.669 倍。回归分析 $\tau^2 = 0.0553$,认为各研究间存在异质性,按民族分层,需进行亚组分析,以获取异质性来源。其次,我们对汉族人群的各项独立研究进行亚组分析,异质性得到明显改善,同质性检验结果显示 $\chi^2 = 6.54, P = 0.257, I^2 = 23.6\%$,提示各独立研究间存在异质性,故采用随机效应模型对 OR 值进行合并统计分析。合并统计量,总体效应检验 $Z = 6.32, P < 0.05, OR = 2.005, 95\% CI: 1.616 \sim 2.487$ 。认为此合并结果有显著的统计学差异(图5、表5),该位点 C 等位基

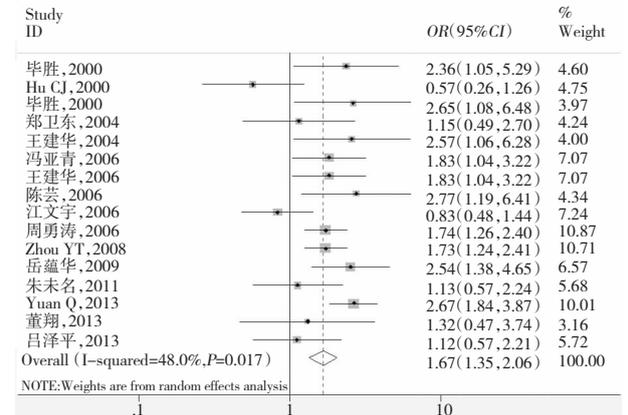


图4 中国人 LRP-1 基因 C766T 位点 C 基因型的森林图

表4 随机效应模型分析中国人 LRP-1 基因 C766T 多态 C 等位基因频率与 AD 的相关性

第一作者及发表时间	OR	95% CI	% Weight
毕胜, 2000	2.362	1.055 ~ 5.289	4.60
Hu C J, 2000	0.573	0.261 ~ 1.260	4.75
毕胜, 2000	2.648	1.081 ~ 6.482	3.97
郑卫东, 2004	1.148	0.488 ~ 2.701	4.24
王建华, 2004	1.833	1.042 ~ 3.225	7.07
冯亚青, 2006	1.833	1.042 ~ 3.225	7.07
王建华, 2006	2.575	1.056 ~ 6.277	4.00
陈芸, 2006	2.765	1.193 ~ 6.411	4.34
江文宇, 2006	0.829	0.477 ~ 1.439	7.24
周涌涛, 2006	1.740	1.262 ~ 2.401	10.87
Zhou YT, 2008	1.733	1.245 ~ 2.412	10.71
岳蕴华, 2009	2.537	1.385 ~ 4.648	6.57
朱未名, 2011	1.130	0.569 ~ 2.244	5.68
Yuan Q, 2013	2.669	1.842 ~ 3.869	10.01
董翔, 2013	1.322	0.467 ~ 3.741	3.16
吕泽平, 2013	1.120	0.566 ~ 2.215	5.72
D + L pooled OR	1.669	1.355 ~ 2.057	100.00

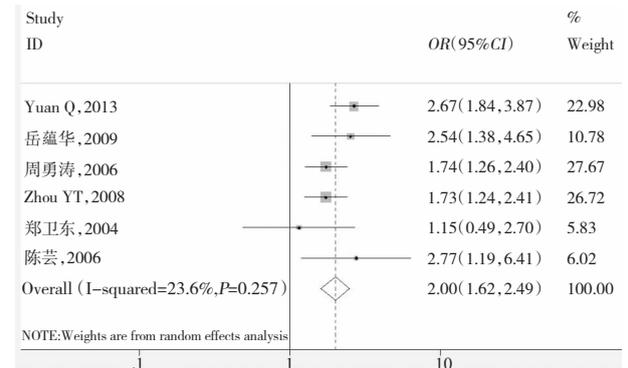


图5 中国汉族人 LRP-1 基因 C766T 多态 C 等位基因型的森林图

表5 随机效应模型分析中国汉族人 LRP-1 基因 C766T 多态 C 等位基因型频率与 AD 的相关性

第一作者及发表时间	OR	95% CI	% Weight
Yuan Q,2013	2.669	1.842 ~ 3.869	22.98
岳蕴华,2009	2.537	1.385 ~ 4.648	10.78
周涌涛,2006	1.740	1.262 ~ 2.401	27.67
Zhou YT,2008	1.733	1.245 ~ 2.412	26.72
郑卫东,2004	1.148	0.488 ~ 2.701	5.83
陈芸,2006	2.765	1.193 ~ 6.411	6.02
D + L pooled OR	2.005	1.616 ~ 2.487	100.00

2.2.3 偏性分析 使用 Begg 秩相关检验和 Egger 线性回归法对纳入研究进行偏倚分析。用 Begg 秩相关检验及 Egger 线性回归法来检测漏斗图的不对称, Begg 秩相关检验所得 $P = 0.589$, Egger 线性回归法所得 $P = 0.841$ (图6); Begg 秩相关检验所得 $P = 0.787$, Egger 线性回归法所得 $P = 0.452$ (图7); Begg 秩相关检验所得 $P = 1.000$, Egger 线性回归法所得 $P = 0.836$ (图8), 均提示无明显发表偏倚。

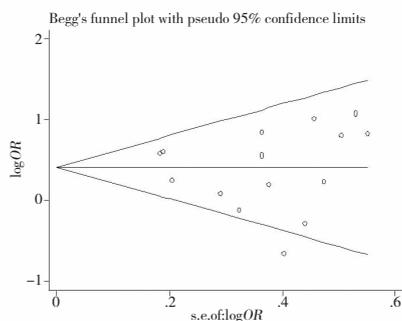


图6 中国人 LRP-1 基因 C766T 位点 CC 基因型频率与 AD 发病风险漏斗图

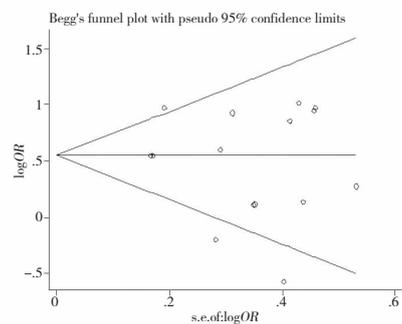


图7 中国人 LRP-1 基因 C766T 多态 C 等位基因频率与 AD 的相关性漏斗图

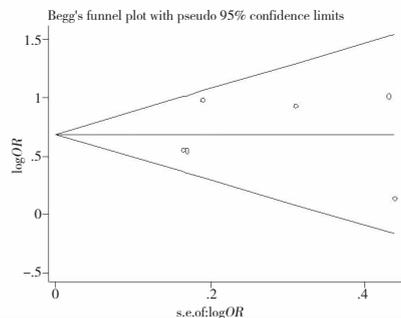


图8 中国汉族人 LRP-1 基因 C766T 位点 C 等位基因型频率与 AD 的相关性漏斗图

3 讨论

当前观点认为 AD 为一类与环境因素密切相关的多基因遗传性疾病, LRP-1 基因突变会导致 $A\beta$ 转运机制出现障碍, 引起 $A\beta$ 在脑内的堆积, 加速 AD 的发生发展^[3]。LRP-1 基因有几十种多态位点, 其中 AD 发病风险相关研究最多的是 C766T 多态, 该多态位点位于第 3 号外显子。本研究通过合并多项病例对照研究发现, LRP-1 基因 C766T 位点多态性参与了中国人, 特别是汉族人群 AD 患者的发病过程。

本文纳入 16 项病例对照研究, 研究对象均为中国人, 病例组和对照组分别有 2496 例和 2548 例对象, 其中均为汉族人群的病例对照研究 6 项, 病例组和对照组分别有 1623 例和 1554 例对象, 样本量均大于已发表的两项 meta 分析^[4,5], 我们利用 meta 对中国人 LRP-1 基因 C766T 位点多态性进行分析, 特别是首次对汉族人进行亚组分析, 提供了 LRP-1 基因 C766T 位点多态性在已发表的研究中与 AD 关系的综合描述。目前, 大多数的研究并未对 AD 患者种族进行分类, 有待今后研究进一步明确 LRP-1 基因 C766T 位点多态性基因多态性与不同种族发生 AD 风险性的关系。meta 分析作为一种观察性研究, 研究结果不可避免地存在发表偏倚。由于不同人群的遗传因素有所不同, 本研究仅纳入了以中国人作为研究对象的研究, 并对汉族人群进行了亚组分析, 尽可能减少分组偏倚; 我们在文献检索过程中, 尽可能地在中英文数据库中收集各种语言的相关研究, 尽可能减少发表偏倚, 在本研究中, 通过进行漏斗图分析, 我们并未发现发表偏倚的存在, 在一定程度上保证本次研究结果的真实可信。但关于 AD 的遗传学发病机制的研究, 需要改进研究设计方法, 以后需要联合多个易感基因

与 AD 发病关系的病例对照研究。

总之,通过本 meta 分析初步明确中国人 LRP-1 基因 C766T 位点多态性与 AD 发病风险相关,汉族人 LRP-1 基因 C766T 位点多态性与 AD 发病风险为强相关。

参 考 文 献

- [1] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2016, pii: S0140-6736 (15) 01124-1.
- [2] Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis [J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2016-2023.
- [3] Grimmer T, Goldhardt O, Guo LH, et al. LRP-1 polymorphism is associated with global and regional amyloid load in Alzheimer's disease in humans in-vivo [J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 4: 411-416.
- [4] 邓莹,孙岩,施佳军,等.低密度脂蛋白受体相关蛋白基因 C766T 多态性与阿尔茨海默氏病发病风险的 Meta-分析[J]. *遗传*, 2006, 28(4): 393-398.
- [5] 唐娴,潘晓平.低密度脂蛋白受体相关蛋白 C766T 基因多态性与 Alzheimer 病关系的 Meta 分析[J]. *现代预防医学*, 2010, 37(22): 4213-4218.
- [6] 毕胜,王德生,张昱,等.低密度脂蛋白受体相关基因 3 号外显子多态性与阿尔茨海默氏病的相关性研究[J]. *中华神经精神疾病杂志*, 2000, 26(3): 167-168.
- [7] Hu CJ, Sung SM, Liu HC, et al. Genetic risk factors of sporadic Alzheimer's disease among Chinese in Taiwan [J]. *J Neurol Sci*, 2000, 181(1-2): 127-131.
- [8] 毕胜,王德生,张昱,等.低密度脂蛋白受体相关蛋白基因两种多态性与阿尔茨海默病的关系[J]. *中华神经科杂志*, 2000, 33(1): 10-13.
- [9] 郑卫东,郑怀竞,杨泽,等.心血管危险因素与广西汉族迟发型阿尔茨海默病之间的相关性研究[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2004, 11(2): 68-90.
- [10] 王建华,冯亚青,国雪,等.阿尔茨海默病和血管性痴呆患者载脂蛋白 E 及低密度脂蛋白受体相关蛋白基因多态性与血脂的关系[J]. *中国老年医学杂志*, 2004, 23(5): 339-343.
- [11] 冯亚青,王建华,赵大卫,等.散发性阿尔兹海默病与 ApoE 及 LRP 基因 3 号外显子 C/T 多态性的关联分析[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2006, 33(1): 9-12.
- [12] 王建华,冯亚青,国雪,等.阿尔茨海默病低密度脂蛋白受体相关蛋白基因两种多态性研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2006, 14(1): 47-50.
- [13] 陈芸,张生林,袁耀,等.载脂蛋白 E 基因、LDL 受体相关蛋白基因与汉人 Alzheimer 病的相关性研究[J]. *山西医科大学学报*, 2006, 37(6): 565-568.
- [14] 江文宇,吕泽平,杨泽,等.心血管危险因素与迟发性阿尔茨海默病行为和神经症状间的相关性研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2006, 32(4): 327-331.
- [15] 周涌涛,张振馨,张俊武,等.中国汉族人群中 LRP 766C/T 多态性与阿尔茨海默病的关联性研究[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2006, 13(4): 201-204.
- [16] Zhou YT, Zhang ZX, Chan P, et al. Genetic association between low-density lipoprotein receptor-related protein gene polymorphisms and Alzheimer's disease in Chinese Han population [J]. *Neurosci Letters*, 2008, 444(1): 109-111.
- [17] 岳蕴华.新疆维吾尔族、汉族阿尔兹海默病低密度脂蛋白受体相关蛋白基因 766C/T 多态性研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2008, 4: 455-458.
- [18] 朱未名,虞海萍,林长闯,等.温州地区阿尔兹海默病患者精神行为障碍 ApoE、LRP、 α 2-MG 基因多态性的关系[J]. *福建医药杂志*, 2011, 33(5): 87-89.
- [19] Yuan Q, Wang F, Xue SF, et al. Association of polymorphisms in the LRP1 and A2M genes with Alzheimer's disease in the Northern Chinese Han population [J]. *J Clin Neurosci*, 20(2013): 253-256.
- [20] 董翔.阿尔兹海默病患者精神行为障碍与 ApoE、LRP 基因多态性的关联性分析[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(18): 455-456.
- [21] 吕泽平,胡才友,周琴,等. Alzheimer 病和血管性痴呆患者 ApoE 及 LRP 基因多态性与认知及精神行为症状相关性研究[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2013, 20(5): 331-334.