

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.011

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.011

糖尿病合并阿尔茨海默病患者中分拣蛋白相关受体-1基因和胰岛素样生长因子-1的表达及其相关性

马衣日木·赛买提, 阿衣吐拉·卡地尔, 古丽尼沙汗·阿不力米提, 哈斯也提·依不来音

(新疆医科大学第二附属医院神经内科, 乌鲁木齐 830063)

[摘要] 目的: 研究分拣蛋白相关受体-1(sortilin-related receptor 1, *SORL1*)基因和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)在老年糖尿病合并阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者中的表达及相关性分析。方法: 选择30例老年糖尿病AD患者(A组)、30例老年AD不合并糖尿病患者(B组)、30例老年糖尿病不合并AD患者(C组)和30例老年健康人群(D组), 采用PCR法检测血清*SORL1* mRNA水平, ELISA法检测血清IGF-1和 β 淀粉样多肽(A β)水平, 免疫组织化学染色检测微管结合蛋白(Tau)磷酸化水平; 比较各组上述指标表达的差异性, 分析*SORL1* mRNA和IGF-1水平的相关性。结果: A组血清*SORL1* mRNA水平最高, B组次之($P < 0.05$); C组和D组差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清IGF-1和A β 水平、Tau磷酸化阳性率A组>B组>C组>D组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson检验显示: A组*SORL1* mRNA与IGF-1水平呈负相关($r = -0.723$, $P = 0.013$), 其他3组无相关性($P > 0.05$)。结论: *SORL1*基因和IGF-1在老年糖尿病合并AD患者中异常表达, 可影响A β 和Tau蛋白的形成; 结果还需要进一步验证。

[关键词] 分拣蛋白相关受体-1; 胰岛素样生长因子-1; 糖尿病; 阿尔茨海默病; β 淀粉样多肽; 微管结合蛋白

Expressions of sortilin-related receptor I gene and insulin-like growth factor I and its correlation in elderly diabetic and Alzheimer's disease patients

MAYIRIMU Saimaiti, AYITULA Kadier, GULINISHAHAN Abulimiti, HASIYETI Yibulaiyin

(Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, China)

Abstract **Objective:** To study the expressions of sortilin-related receptor 1 (*SORL1*) gene and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in elderly diabetic and Alzheimer's disease (AD) patients and to analyze the correlation of the levels of *SORL1* gene and IGF-1. **Methods:** A total of 30 elderly diabetic and AD patients were enrolled in group A, and 30 elderly AD without diabetic patients were enrolled in group B, and 30 elderly diabetic without AD patients were enrolled in group C, and the other 30 elderly healthy people were enrolled in group D. The serum levels of *SORL1*

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-28

通信作者 (Corresponding author): 哈斯也提·依不来音, Email: hsy930927@126.com

基金项目 (Foundation item): 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (2016D01C200)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, China (2016D01C200).

mRNA were detected by PCR, and the serum levels of IGF-1 and A β were detected by ELISA. The expressions of microtubule-binding protein (Tau) phosphorylation were detected by immunohistochemical staining. All above indexes were compared among four groups. The correlations of the levels of SORL1 gene and IGF-1 in four groups were analyzed by Pearson test. **Results:** The levels of SORL1 mRNA were different among four groups, and the sequences were group A > group B > group C > group D (all $P < 0.05$). The levels of IGF-1 and A β and the positive rate of Tau protein phosphorylation were different among four groups, and the group A was highest (all $P < 0.05$), the group B was the second highest, but there was no difference between the group C and D ($P > 0.05$). By Pearson test, there was negative correlation between SORL1 mRNA and IGF-1 levels in group A ($r = -0.723$, $P = 0.013$), but there were no correlation between SORL1 mRNA and IGF-1 levels in other three groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The abnormal expressions of SORL1 gene and IGF-1 in elderly diabetes and AD patients can influence A β and Tau proteins formation, which need further study to prove it.

Keywords sortilin-related receptor 1; insulin-like growth factor-1; diabetes; Alzheimer's disease; beta amyloid peptide; microtubule-binding protein

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种与年龄相关,以进行性认知障碍和记忆力损害为主的中枢神经系统退行性疾病。有研究^[1]指出:糖尿病可以提高血管性AD和AD的发病风险,认为AD是另一种形式的糖尿病。AD的主要病理特征为老年斑、神经元纤维缠结和神经元减少。多种潜在的遗传基因突变或等位基因的多态性可能在AD的发生中发挥重要作用。近期研究^[2-3]发现:分选蛋白受体1(sortilin-related receptor 1, SORL1)基因多态位点rs1133174与中国汉族遗忘型轻度认知损伤风险关系密切。遗忘型轻度认知损伤被认为是AD的前期病变。有研究^[4]指出:SORL1属于低密度脂蛋白家族成员,基因表达产物可与淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)相互作用,减少细胞内溶解性APP和淀粉样蛋白的产生,发挥抑制淀粉样病变的作用。此外有研究^[5-6]指出:胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是体内一种十分重要的神经营养因子,其受体IGF-1R在神经系统中大量表达。研究^[7]指出:IGF-1可以影响 β 淀粉样多肽(beta amyloid peptide, A β)清除和微管结合蛋白(microtubule-binding protein, Tau)磷酸化水平。然而较多研究仍集中在AD的动物模型中,较少涉及临床观察。基于此,该研究旨在分析SORL1基因和IGF-1在老年糖尿病合并AD患者中的表达及其相关性分析,为AD的发病特点提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2018年1月至2019年1月入新疆医科大学

第二附属医院被诊断为老年糖尿病合并AD患者30例(A组)、30例老年AD不合并糖尿病患者(B组)、30例老年糖尿病不合并AD患者(C组)和30例老年健康人群(D组)。纳入标准:年龄 ≥ 65 岁;符合WHO关于T2DM诊断标准,2011年芝加哥AD诊断标准^[8],包括AD临床前期和AD期;取得知情同意,临床资料完善,经新疆医科大学第二附属医院医学伦理委员会审批。排除标准:糖尿病严重的并发症如眼底视网膜出血、糖尿病肾病等者;有严重肝、肾功能障碍者;有脑部外伤、手术、肿瘤史者;有神经精神性疾病、自身免疫性疾病、严重焦虑抑郁等者;确诊血管性AD者;服用可能对本研究有影响的药物或高血压患者。

A组男17例,女13例,年龄68~83(74.5 \pm 6.3)岁,空腹血糖6.8~11.2(8.6 \pm 1.5) mmol/L,简易精神量表(Mini Mental State Examination, MMSE)评分为10~16(14.2 \pm 2.3),临床AD评定表(Clinical Dementia Rating Scale, CDR)评分1.0(轻度AD)13例,2.0(中度)12例,3.0(重度)5例。B组男16例,女14例,年龄66~86(76.7 \pm 6.8)岁;空腹血糖4.6~7.2(5.6 \pm 1.3) mmol/L;MMSE评分为11~17(14.5 \pm 2.6);CDR评分1.0有15例,2.0有12例,3.0有3例。C组男15例,女15例,年龄67~85(75.6 \pm 6.8)岁,空腹血糖7.6~13.2(8.5 \pm 1.4) mmol/L,MMSE评分为19~23(21.2 \pm 1.6)。D组男16例,女14例,年龄66~86(76.5 \pm 6.7)岁,空腹血糖4.4~6.9(5.3 \pm 1.5) mmol/L,MMSE评分为20~23(21.4 \pm 1.3)。各组间性别和年龄具有可比性,A组和B组MMSE和CDR评分具有可比性,A组和C组空腹血糖具有可比性($P > 0.05$,表1)。

表1 4组一般情况比较

Table 1 Comparisons of baseline data among the 4 groups

组别	年龄/岁	性别比 (男:女)	空腹血糖/ (mmol·L ⁻¹)	MMSE评分	CDR评分/例		
					1.0	2.0	3.0
A组	74.5 ± 6.3	17:13	8.6 ± 1.5	14.2 ± 2.3	13	12	5
B组	76.7 ± 6.8	16:14	5.6 ± 1.3	14.5 ± 2.6	15	12	3
C组	75.6 ± 6.8	15:15	8.5 ± 1.4*	21.2 ± 1.6	—	—	—
D组	76.5 ± 6.7	16:14	5.3 ± 1.5	21.4 ± 1.3	—	—	—
F/ χ^2	5.678	5.535	8.220	9.515	0.643		
P	0.151	0.180	0.042	0.021	0.725		

与A组相比, * $P < 0.05$ 。

Compared with A group, * $P < 0.05$.

1.2 方法

采用PCR法检测血清SORL1 mRNA水平, ELISA法检测血清IGF-1和 $\alpha\beta$ 水平, 免疫组织化学染色Tau蛋白磷酸化水平; 比较各组上述指标表达的差异性, 分析A组患者SORL1 mRNA和IGF-1水平的相关性。

1.2.1 ELISA 法主要步骤

ELISA试剂盒购自美国Sigma公司, 按照说明书步骤进行检测, 组间和批间变异率 $< 10\%$ 。

1.2.2 PCR 法主要步骤

应用Primer 2.0软件根据GeneBank发布SORL1基因序列设计相关引物, 由美国Applied Biosystems公司合成引物和进行PCR定量检测。首先采用美国GE公司的试剂Ficoll法分离外周静脉血单个核细胞, 重悬计数为 $1.0 \times 10^7/\text{mL}$, 然后加入1 mL Trpure(美国Roche公司)提取RNA, 电泳后测量其浓度和纯度; 取1 μg RNA底物, 根据美国Promega公司的反转录试剂盒步骤合成cDNA; 取10 ng cDNA为反应模板在ABI 7500 PCR定量检测仪中进行, 总反应体系包括2 \times universal master mix 10 μL , 20 \times 引物探针混合液1 μL , cDNA 2 μL , 加反应水至20 μL 。反应条件为50 $^\circ\text{C}$ 2 min, 95 $^\circ\text{C}$ 10 min, 95 $^\circ\text{C}$ 15 s, 60 $^\circ\text{C}$ 1 min, 共40个循环。最后由美国AB公司提供的定量分析软件计算SORL1 mRNA水平。

1.2.3 免疫组织化学染色主要步骤 [7]

采用密度梯度法分离外周血单个核细胞, 离心纯化后, 以常规方法制作外周血单个核细胞石蜡切片、3% H_2O_2 灭活内源性过氧化物酶、加磷酸化Tau蛋白(pSer202)一抗(1:100, 美国Sigma公司), 阴性对照加PBS, 4 $^\circ\text{C}$ 过夜、PBS洗涤, 然后加生物素标记的二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司), 37 $^\circ\text{C}$ 孵育30 min、PBS洗涤, DAB显色、透明、封片, 并在显微镜下观察。连续观察3张切

片, 400倍视野下随机计数4个不重叠的视野, 采用Image-Pro Plus v6.0图像分析系统测出每个视野的阳性反应细胞百分比, 取平均值。以染成棕黄色为阳性反应。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行分析, 定量数据采用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较应用单因素ANOVA分析, 两两比较采用LSD- t 法检验; 定性数据采用例数或(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; SORL1 mRNA和IGF-1水平的相关性采用Pearson检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 SORL1 mRNA 水平的比较

A组血清SORL1 mRNA水平低于B组, B组低于C和D组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); C和D组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2)。

表2 各组血清SORL1 mRNA水平的比较($n=30$)Table 2 Comparisons of serum SORL1 mRNA levels among the 4 groups ($n=30$)

组别	SORL1 mRNA
A组	0.2315 \pm 0.0652
B组	0.2869 \pm 0.0724 [#]
C组	0.3659 \pm 0.1012 ^{**}
D组	0.3598 \pm 0.1323 ^{**}
F	9.428
P	0.024

与A组比较, * $P < 0.05$; 与B组比较, * $P < 0.05$ 。

Compared with group A, * $P < 0.05$; compared with group B, * $P < 0.05$.

2.2 各组血清 IGF-1 和 A β 水平的比较

A组IGF-1和A β 水平显著高于B组, B组高于C和D组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); C和D组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$, 表3)。

2.3 各组 Tau 蛋白磷酸化水平的比较

A组Tau蛋白阳性率(75.6 \pm 20.3)%显著高于B组(46.9 \pm 15.6)%, B组显著高于C组(12.3 \pm 5.5)%和D组(10.8 \pm 4.7)%, 差异均有统计学意义($F = 15.634$,

$P < 0.001$); C和D组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$; 表4, 图1)。

2.4 SORL1 mRNA 和 IGF-1 水平的相关性

经Pearson检验, 在A组SORL1 mRNA和IGF-1水平呈负相关($r = -0.723$, $P = 0.013$), 但在B, C与D三组SORL1 mRNA和IGF-1水平无相关性($P > 0.05$, 表5)。

表3 各组血清IGF-1和A β 水平的比较($n = 30$)

Table 3 Comparison of serum IGF-1 and A β levels among the 4 groups ($n = 30$)

组别	IGF-1/(ng·mL ⁻¹)	A β /(pg·mL ⁻¹)
A组	160.3 \pm 42.1	268.7 \pm 78.5
B组	113.4 \pm 34.6 [#]	184.7 \pm 62.3 [#]
C组	94.7 \pm 25.8 ^{#*}	105.6 \pm 41.4 ^{#*}
D组	82.6 \pm 20.3 ^{#*}	112.5 \pm 50.6 ^{#*}
<i>F</i>	24.875	33.705
<i>P</i>	<0.001	<0.001

与A组比较, [#] $P < 0.05$; 与B组比较, ^{*} $P < 0.05$ 。

Compared with group A, [#] $P < 0.05$; compared with group B, ^{*} $P < 0.05$.

表4 各组Tau蛋白磷酸化水平的比较($n = 30$)

Table 4 Comparison of Tau phosphorylation levels among the 4 groups ($n = 30$)

组别	Tau蛋白磷酸化阳性率/%
A组	75.6 \pm 14.3
B组	46.9 \pm 13.6 [#]
C组	12.3 \pm 5.5 ^{#*}
D组	10.8 \pm 3.7 ^{#*}
<i>F</i>	47.926
<i>P</i>	<0.001

与A组比较, [#] $P < 0.05$; 与B组比较, ^{*} $P < 0.05$ 。

Compared with group A, [#] $P < 0.05$; compared with group B, ^{*} $P < 0.05$.

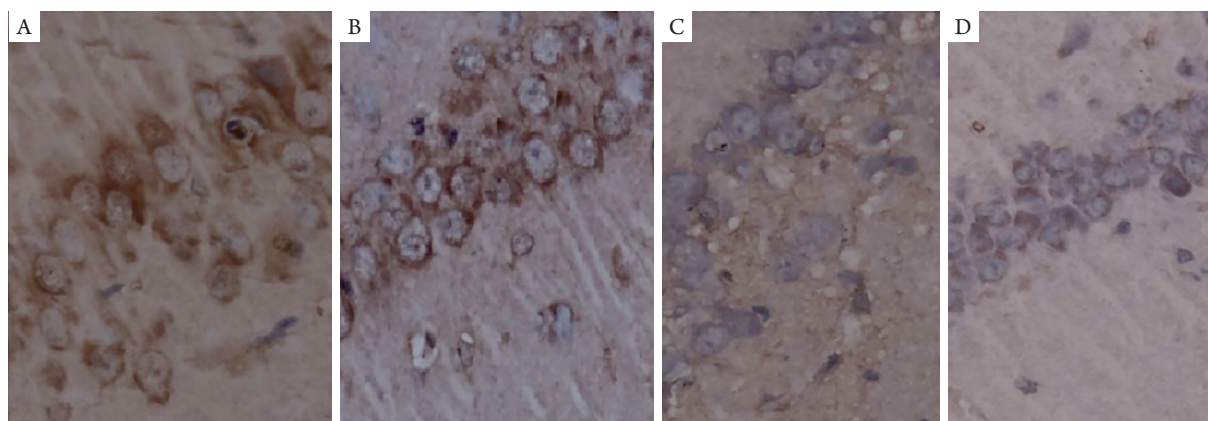


图1 免疫组织化学染色检测Tau蛋白磷酸化水平($\times 400$)

Figure 1 Tau phosphorylation with immunohistochemical staining ($\times 400$)

(A)A组; (B)B组; (C)C组; (D)D组。

(A) Group A; (B) Group B; (C) Group C; (D) Group D.

表5 各组SORL1 mRNA和IGF-1水平的相关性
Table 5 Correlation between SORL1 mRNA and IGF-1 level among the 4 groups

组别	r	P
A组	-0.723	0.013
B组	-0.251	0.086
C组	-0.068	0.437
D组	0.121	0.322

3 讨论

蔡晓平等^[9]研究指出: AD患者外周血SORL1 mRNA水平较健康人群明显降低, 但是SORL1基因突变与mRNA水平的降低却无直接相关性。目前, SORL1在心脑血管疾病中的研究较多, 与动脉粥样硬化的发生关系密切^[10]。SORL1基因位于人染色体21q21中, 参与APP裂解的关键环节, 其基因突变可导致APP降解和淀粉样蛋白的产生增加, 从而升高散发型AD患病的风险^[11]。通过该研究得出: A组血清SORL1 mRNA水平低于B组, B组低于C和D组, 差异有统计学意义。提示老年糖尿病合并AD患者中SORL1表达下调, 糖尿病似乎可进一步降低其水平, 具体机制还有待深入分析。

IGF-1也称生长调节素C, 是70个氨基酸组成的胰岛素家族成员之一, 结构类似胰岛素, 具有调节多种细胞增殖、分化、迁移、存活、代谢等作用。IGF-1与中枢神经系统尤其是AD关系密切^[12]。IGF-1通过广泛分布全身的IGF-1受体(IGF-1R)发挥作用^[13]。IGF-1R属于受体酪氨酸激酶家族, IGF-1使之磷酸化而活化、激活胰岛素受体底物系列等一连串信号转导, 包括有丝分裂活性蛋白激酶(mitotic active protein kinase, MAPK)通路和磷酸肌醇3位羟基激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide-3/hydroxykinase/protein kinase B, PI3K/PKB)通路^[14-15]。IGF-1在A β 代谢和Tau蛋白磷酸化方面发挥重要作用。PC12细胞中IGF-1通过刺激 α 分泌酶使A β 生成减少, 而应用IGF-1治疗可以显著降低 β 分泌酶(beta-secretase 1, BACE-1) mRNA和蛋白水平, 从而减少A β 生成, 此过程与PI3K/Akt和MAPK/ERK1/2信号通路有关, 该信号系统的紊乱参与AD病理形成^[16-17]。本研究发现: A组IGF-1和A β 水平、Tau蛋白磷酸化水平显著高于B组, B组高于C和D组, 差异有统计学意义。

根据上述分析可知, SORL1和IGF-1均是糖尿

病和AD发病过程中的重要媒介, 因此, 深入分析两者之间是否存在相关性显得尤为必要。以A组为例, 采用相关分析得出: SORL1 mRNA和IGF-1水平呈负相关。本研究的创新点是提出SORL1基因表达与IGF-1水平间的关系, 在老年糖尿病合并AD患者中表达尤为明显, 在老年AD不合并糖尿病患者中可能并不明显。本研究认为SORL1基因作为低密度脂蛋白家族成员, 可能通过调节血脂代谢, 参与动脉粥样硬化的病理过程, 而此过程也是AD发病的重要机制^[18]。IGF-1作为调节血糖和血脂代谢的重要活性因子, 在动脉粥样硬化、代谢综合征以及神经退行性疾病中发挥重要作用。

综上所述, SORL1基因和IGF-1在老年糖尿病合并AD患者中异常表达, 可影响A β 和Tau蛋白的形成; 结果还需要进一步验证。

参考文献

- 袁帅, 杨禹, 卢思琪, 等. 2型糖尿病与阿尔茨海默病的关系[J]. 中国慢性病预防与控制, 2015, 23(10): 781-784.
YUAN Shuai, YANG Yu, LU Siqi, et al. Relationship between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases, 2015, 23(10): 781-784.
- 张丽俐, 刘晓伟, 王百灵, 等. 分拣蛋白受体1基因多态位点rs1133174与中国汉族遗忘型轻度认知损伤风险的关联研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(3): 358-360.
ZHANG Lili, LIU Xiaowei, WANG Bailing, et al. Association of rs1133174 polymorphism of sorting protein receptor 1 gene and risk of amnesic mild cognitive impairment in Chinese Han population[J]. Journal of Nanjing Medical University. Natural Science Edition, 2016, 36(3): 358-360.
- Feng X, Hou D, Deng Y, et al. SORL1 gene polymorphism association with late-onset Alzheimer's disease[J]. Neurosci Lett, 2015, 584(12): 382-389.
- Jin C, Zhang L, Xian Y, et al. The SORL1 polymorphism rs985421 may confer the risk for amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in the Han Chinese population[J]. Neurosci Lett, 2014, 563(11): 80-84.
- 李玉峰, 张升校, 祁金顺. 抗糖尿病药物GLP-1在阿尔茨海默病中的神经保护作用及其分子机制研究进展[J]. 生理科学进展, 2016, 1(47): 47-52.
LI Yufeng, ZHANG Shengxiao, QI Jinshun. Neuroprotective effect and molecular mechanism of antidiabetic drug GLP-1 in Alzheimer's disease[J]. Progress in Physiological Science, 2016, 1(47): 47-52.
- 陈驰, 燕晋媛, 文婕, 等. 中枢神经系统胰岛素作用障碍致散发型

- 阿尔茨海默病机制的认识及运用的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(6): 662-666.
- CHEN Chi, YAN Jinyuan, WEN Jie, et al. The current progress in the mechanism of insulin malfunction in central nervous system leading to the sporadic type of Alzheimer's disease and its applications[J]. Journal of Medical Graduate Students, 2018, 31(6): 662-666.
7. 王璇, 吴成吉, 董淑欣, 等. 阿尔茨海默病大鼠模型中胰岛素样生长因子-1和Caspase-3蛋白表达的情况观察[J]. 中国实验诊断学, 2015, 4(6): 874-876.
- WANG Xuan, WU Chengji, DONG Shuxin, et al. Observation of Alzheimer's disease model rats of insulin like growth factor-1 and Caspase-3 protein expression[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2015, 4(6): 874-876.
8. 赵建中, 王涛, 左晓春, 等. 美国新版阿尔茨海默型痴呆及诊断标准与药物临床试验[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(7): 554-556.
- ZHAO Jianzhong, WANG Tao, ZUO Xiaochun, et al. New edition diagnosis standard of Alzheimer's of USA and drug clinical trials[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2012, 28(7): 554-556.
9. 蔡晓平, 贾建军, 高丽, 等. 阿尔茨海默病患者分选蛋白相关受体L1基因突变与mRNA水平的相关性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(3): 233-235.
- CAI Xiaoping, JIA Jianjun, GAO Li, et al. Correlation between sortilin-related receptor like 1 gene mutation and mRNA level in patients with Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2012, 14(3): 233-235.
10. 刘梧, 陈科新, 李峰, 等. Sortilin蛋白在动脉粥样硬化中的作用[J]. 广西医学, 2018, 40(22): 2721-2723.
- LIU Wu, CHEN Kexin, LI Feng, et al. Role of Sortilin protein in atherosclerosis[J]. Guangxi Medical Journal, 2018, 40(22): 2721-2723.
11. Gao X, Liu M, Sun L, et al. SORL1 genetic variants modulate risk of amnesic mild cognitive impairment in northern Han Chinese[J]. Int J Neurosci, 2014, 124(4): 296-301.
12. 邱彩霞, 徐武华. 以胰岛素/胰岛素样生长因子-1信号通路为靶的阿尔茨海默病治疗研究进展[J]. 实用老年医学, 2016, 7(30): 602-604.
- QIU Caixia, XU Wuhua. Progress in treatment of Alzheimer's disease targeting insulin/insulin-like growth factor-1 signaling pathway[J]. Practical Geriatrics, 2016, 7(30): 602-604.
13. 赵婵, 张如富, 张淑青. 胰岛素抵抗与阿尔茨海默病的相关性研究进展[J]. 中国现代医生, 2018, 56(4): 165-168.
- ZHAO Chan, ZHANG Rufu, ZHANG Shuqing. Research progress on relationship between insulin resistance and Alzheimer's disease[J]. Modern Chinese Doctors, 2018, 56(4): 165-168.
14. 王文, 滕燕, 章梦琦, 等. 胰岛素受体与胰岛素样生长因子受体1在阿尔茨海默病中的作用机制[J]. 四川生理科学杂志, 2013, 35(3): 112-115.
- WANG Wen, TENG Yan, ZHANG Mengqi, et al. Function of insulin receptor and insulin-like growth factor receptor I in Alzheimer's disease[J]. Sichuan Journal of Physiological Sciences, 2013, 35(3): 112-115.
15. 李芳芳, 王建平, 蒋超. 胰岛素样生长因子1、载脂蛋白E基因多态性与阿尔茨海默病关系的研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(8): 696-699.
- LI Fangfang, WANG Jianping, JIANG Chao. Association of the polymorphisms of IGF-1 gene, apolipoprotein E gene with Alzheimer's disease[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2017, 34(8): 696-699.
16. 刘琴, 晏勇. 胰岛素和胰岛素样生长因子-1及其受体在阿尔茨海默病发病中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2014, 1(34): 275-277.
- LIU Qin, YAN Yong. Role of insulin and insulin-like growth factor-1 and their receptors in pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2014, 1(34): 275-277.
17. 蒋国红, 王长明, 张丽. IGF-1对PC12细胞PRNP表达及APP代谢的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(4): 473-477.
- JIANG Guohong, WANG Changming, ZHANG Li. Effects of IGF-1 on PRNP expression and APP metabolism of PC12 cells[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University. Medical Science, 2017, 37(4): 473-477.
18. Zhang F, Liu X, Wang B, et al. An exploratory study of the association between SORL1 polymorphisms and sporadic Alzheimer's disease in the Han Chinese population[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, 11(2): 1443-1448.

本文引用: 马衣日木·赛买提, 阿衣吐拉·卡地尔, 古丽尼沙汗·阿不力米提, 哈斯也提·依不来音. 糖尿病合并阿尔茨海默病患者中分选蛋白相关受体-1基因和胰岛素样生长因子-1的表达及其相关性[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(7): 1452-1457. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.011

Cite this article as: AYITULA Kadier, MAYIRIMU Saimaiti, GULINISHAHAN Abulimiti, HASIYETI Yibulaiyin. Expressions of sortilin-related receptor 1 gene and insulin-like growth factor 1 and its correlation in elderly diabetic and Alzheimer's disease patients[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(7): 1452-1457. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.011