



(OSID 码)

· 论 著 ·

新疆地区维吾尔族与汉族阿尔茨海默病患者 19 号染色体代表性基因位点多态性及民族差异研究

那扎克提·努尔买买提, 马衣日木·赛买提, 哈斯也提·依不来音

【摘要】 背景 全基因组关联分析发现, 19 号染色体上存在数个阿尔茨海默病 (AD) 相关易感基因, 而分析不同民族 AD 患者相关易感基因多态性对深入研究 AD 发病机制及治疗措施具有重要意义。目的 分析新疆地区维吾尔族与汉族 AD 患者 19 号染色体代表性基因位点多态性及民族差异。方法 选取 2016 年 8 月—2018 年 6 月在新疆医科大学第二附属医院临床神经诊疗中心及乌鲁木齐市六道湾医院、昌吉市人民医院诊治的 AD 患者 131 例作为病例组, 另选取同期新疆医科大学第二附属医院的体检健康者 128 例作为对照组。采用聚合酶链式反应 (PCR) 扩增测序技术分析 ABCA7、TOMM40、CD33、GALP 基因位点 rs3764650、rs2075650、rs3826656、rs3865444、rs3745833 基因型及等位基因。分别比较对照组与病例组中维吾尔族、汉族受试者及维吾尔族与汉族 AD 患者 19 号染色体代表性基因位点基因型及等位基因频率。结果 对照组与病例组 rs3764650、rs2075650、rs3826656、rs3865444、rs3745833 的基因型及等位基因频率分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律 ($P>0.05$)。对照组与病例组中汉族受试者 rs3764650、rs2075650、rs3826656、rs3865444 基因型、等位基因频率及 rs3745833 基因型频率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 但 rs3745833 等位基因频率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。对照组与病例组中维吾尔族受试者 rs3764650、rs2075650、rs3826656、rs3865444、rs3745833 基因型、等位基因频率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。维吾尔族与汉族 AD 患者 rs2075650、rs3865444、rs3745833 基因型、等位基因频率及 rs3826656 基因型频率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 但 rs3764650 基因型、等位基因频率及 rs3826656 等位基因频率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。CD33 基因 rs3826656、rs3865444 在汉族受试者、维吾尔族受试者及 AD 患者中均形成连锁不平衡, 其中对照组与病例组中汉族、维吾尔族受试者 rs3826656-rs3865444 单体型 GC、AA、AC 基因型频率比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 汉族与维吾尔族 AD 患者 rs3826656-rs3865444 单体型 GC、AA 基因型频率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 但维吾尔族 AD 患者 rs3826656-rs3865444 单体型 AC 基因型频率高于汉族 AD 患者 ($P<0.05$)。结论 GALP 基因位点 rs3745833 多态性可能与新疆地区汉族人群 AD 发病有关, ABCA7 基因位点 rs2075650、CD33 基因位点 rs3826656 多态性在新疆地区维吾尔族与汉族 AD 患者中存在差异。

【关键词】 阿尔茨海默病; ABCA7 基因; TOMM40 基因; CD33 基因; GALP 基因; 多态性, 单核苷酸; 维吾尔族; 汉族; 新疆

【中图分类号】 R 745.7 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.012

那扎克提·努尔买买提, 马衣日木·赛买提, 哈斯也提·依不来音. 新疆地区维吾尔族与汉族阿尔茨海默病患者 19 号染色体代表性基因多态性及民族差异研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (10): 66-71. [www.syxnf.net]

NAZAKETI N, MAYIRIMU S, HASIYETI Y. Polymorphisms in Alzheimer's disease-associated genes on Chr19 in Uyghur and Han people with Alzheimer's disease in Xinjiang: a comparative study [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (10): 66-71.

Polymorphisms in Alzheimer's Disease-associated Genes on Chr19 in Uyghur and Han People with Alzheimer's Disease in Xinjiang: a Comparative Study NAZAKETI·Nuermaiti, MAYIRIMU·Saimaiti, HASIYETI·Yibulayin

The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, China

Corresponding author: HASIYETI·Yibulayin, E-mail: 3236321936@qq.com

【Abstract】 **Background** Genome-wide association analysis (GWAS) revealed that, there are multiple Alzheimer's disease (AD) related susceptibility genes on Chr19. To intensively explore the pathogenesis and treatment of AD, it is essential to study polymorphisms of these genes in different ethnic groups. **Objective** To compare the polymorphisms in AD-associated genes on Chr19 in Uyghur and Han people with AD in Xinjiang. **Methods** Uyghur and Han participants were

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2016D01C200)

830063 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第二附属医院

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

enrolled from August 2016 to June 2018, including 131 cases with AD (case group) recruited from Clinical Neurological Center, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, and Urumqi Liudaowan Hospital and Changji People's Hospital, and 128 cases health examinees (control group) from the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University. The genotypes and alleles of SNPs rs3764650, rs2075650, rs3826656, rs3865444 and rs3745833 of ABCA7, TOMM40, CD33 and GALP genes were analyzed by PCR amplification and sequencing. The genotype and allele frequency of representative AD-associated genes on Chr19 were compared in Han or Uygur participants between control group and case group, as well as between Han and Uygur participants in case group. **Results** The genotype and allele frequency of rs3764650, rs2075650, rs3826656, rs3865444 and rs3745833 distributed in case group and control group conformed to Hardy-Weinberg equilibrium ($P>0.05$). There were no significant differences of genotype and allele frequency of rs3764650, rs2075650, rs3826656, rs3865444 and genotype frequency of rs3745833 in Han participants between control group and case group ($P>0.05$), but the allele frequency of rs3745833 differed significantly ($P<0.05$). There were no significant differences of genotype and allele frequency of rs3764650, rs2075650, rs3826656, rs3865444 and rs3745833 in Uygur participants between control group and case group ($P>0.05$). There were no significant differences of genotype and allele frequency of rs2075650, rs3865444 and rs3745833, as well as allele frequency of rs3826656 between Han and Uygur participants with AD ($P>0.05$), but the differences of genotype and allele frequency of rs3764650, as well as allele frequency of rs3826656 were significant ($P<0.05$). The linkage disequilibrium of CD33 gene rs3826656 and rs3865444 was found in Han, Uygur or AD participants. There were no significant differences in GC, AA and AC genotypes frequency of haplotypes of rs3826656-rs3865444 in Han or Uygur population between control group and case group ($P>0.05$). There was no significant difference in the GC and AA genotypes frequency of haplotypes of rs3826656-rs3865444 between Han and Uygur participants with AD ($P>0.05$). The AC genotype frequency of haplotypes of rs3826656-rs3865444 in Uygur AD participants was higher than that of Han AD participants ($P<0.05$). **Conclusion** The rs3745833 polymorphism of GALP gene may be related to Han AD patients in Xinjiang. There are differences in rs2075650 and rs3826656 polymorphisms between Uygur and Han AD patients.

【Key words】 Alzheimer disease; ABCA7 gene; TOMM40 gene; CD33 gene; GALP gene; Polymorphism, single nucleotide; Uygur nationality; Han nationality; Xinjiang

随着社会人口老龄化进程加剧,阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)发病率日益增长,尤其在低收入国家其增长速度更快^[1],且预计到2050年全球范围内AD患者数量将超过1亿,因此AD的早期诊断及治疗一直是临床研究热点^[2-3]。AD是一种常见的可引起老年人认知障碍的进行性神经系统退行性病变,主要分为家族性AD和散发性AD两种类型,其中散发性AD较为常见。近年来随着分子生物学及分子遗传学的发展,AD已成为医学科学研究的热点和重点,其中遗传是AD多元病因中的重要因素之一^[4],人们通过全基因组关联分析(genome wide association study, GWAS)发现19号染色体上存在数个AD相关易感基因^[5],如载脂蛋白E ε4、TOMM40、CD33、ABCA7等。因此,深入了解AD相关基因并寻找更多客观证据对AD的临床诊断及治疗具有至关重要的作用。本研究分析了新疆地区维吾尔族与汉族AD患者19号染色体上ABCA7、TOMM40、CD33、GALP基因位点rs3764650、rs2075650、rs3826656、rs3865444、rs3745833多态性及民族差异,对深入研究AD的发病机制及治疗措施具有重要意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2016年8月—2018年6月在新疆医科大学第二附属医院临床神经诊疗中心及乌鲁木齐市

六道湾医院、昌吉市人民医院诊治的AD患者131例作为病例组,均符合《精神疾病诊断与统计手册》第4版(DSM-IV)中的痴呆诊断标准:文盲患者简易精神状态检查量表(MMSE)评分 ≤ 17 分,小学文化程度患者MMSE评分 ≤ 20 分,初中及以上文化程度患者MMSE评分 ≤ 24 分^[6]。另选取同期新疆医科大学第二附属医院的体检健康者128例作为对照组。两组受试者性别、年龄、民族、文化程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$,见表1)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)年龄 ≥ 65 岁;(2)在新疆地区居住时间 >10 年。排除标准:(1)经Hachinski缺血指数量表及颅脑影像学检查结果诊断为血管性痴呆患者;(2)因抑郁症引起的假性痴呆患者;(3)其他神经系统疾病、食物/药物中毒等引起的痴呆患者;(4)合并心、血管、肺、肝、肾等重要组织/器官疾病急性期患者。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 采集两组受试者外周静脉血3 ml。

1.3.2 基因组DNA的提取 使用TIANamp Genomic DNA kit血液DNA提取试剂盒〔天根生化科技(北京)有限公司生产〕提取全血基因组DNA,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.3 基因测定 采用聚合酶链式反应(PCR)扩增

表 1 两组受试者一般资料比较

Table 1 Comparison of demographic information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	民族 (汉族/维吾尔族)	文化程度 (例)		
					小学及以下	初中	高中及以上
对照组	128	53/75	75.2 $\pm$ 7.6	65/63	80	23	25
病例组	131	61/70	74.4 $\pm$ 7.9	59/72	79	26	26
$\chi^2 (t)$ 值		3.710	0.673 ^a	0.467		-0.302	
<i>P</i> 值		0.054	0.413	0.494		0.763	

注: ^a 为 *t* 值

测序技术分析 ABCA7、TOMM40、CD33、GALP 基因位点多态性, 单核苷酸多态性 (SNP) 基因信息来自美国国家生物技术信息中心 (National Center of Biotechnology Information) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>), 根据 GenBank 发布的序列 (代号: NM_003105) 进行设计, 查询目标基因标准序列, 引物序列见表 2。委托博森生物科技 (北京) 有限公司通过连接酶检测-聚合酶链反应 (LDR-PCR) 方法对 ABCA7、TOMM40、CD33、GALP 基因的 5 个位点进行基因分型。

表 2 19 号染色体代表性基因位点 PCR 引物序列

Table 2 PCR primer sequences of representative SNPs on chromosome 19

SNP 位点	引物序列
rs3764650	
2nd-PCR	5'-ACGTTGGATGAGGCTCTGTTGGGAACCTTC-3'
1st-PCR	5'-ACGTTGGATGTGCAGCAGGTCACGTGGAGT-3'
UEP_SEQ	5'-GGCTGCGAACTTTCACAC-3'
rs2075650	
2nd-PCR	5'-ACGTTGGATGTGAATGGGAAACAGCTCTGG-3'
1st-PCR	5'-ACGTTGGATGTAGGGAAGGAAGAGATGAG-3'
UEP_SEQ	5'-ccctAAGAGAAACGCTGTCACACTCCAC-3'
rs3826656	
2nd-PCR	5'-ACGTTGGATGCTTGCCACCATACCTTTGTG-3'
1st-PCR	5'-ACGTTGGATGTCAATGAGGATGCAGCTAC-3'
UEP_SEQ	5'-tcGATAACTCTTCATTCATCCTTA-3'
rs3865444	
2nd-PCR	5'-ACGTTGGATGTTTACACCAGGGCTGATCAC-3'
1st-PCR	5'-ACGTTGGATGAATCCTATATCCTGCTGGAC-3'
UEP_SEQ	5'-gggtCAGCCTCACCTAGATCCAT-3'
rs3745833	
2nd-PCR	5'-ACGTTGGATGCTTGAGATCCTAGACCTGTG-3'
1st-PCR	5'-ACGTTGGATGCAGGAGAAGACCTCTAACTC-3'
UEP_SEQ	5'-ggtcGACCTGTGGAAGGCCAT-3'

注: 2nd-PCR 为后引物, 1st-PCR 为前引物, UEP_SEQ 为单碱基延伸反引物; SNP= 单核苷酸多态性

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理。计量资料进行正态性检验, 符合正态分布的计量

资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 采用 haploview 软件计算单体型基因型频数, Hardy-Weinberg 遗传平衡定律的检验及计数资料、单体型基因型比较均采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验 对照组与病例组 rs3764650、rs2075650、rs3826656、rs3865444、rs3745833 的基因型及等位基因频率分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律, 见表 3。

表 3 病例组与对照组基因位点基因型及等位基因分布情况 (例)

Table 3 Distribution of genotype and allele of SNPs between case group and control group

SNP 位点	例数	基因型			等位基因		HWE (<i>P</i> 值)
rs3764650		GG	GT	TT	G	T	
对照组	124	11	41	72	63	185	0.158
病例组	128	9	39	80	57	199	0.199
rs2075650		GG	GA	AA	G	A	
对照组	125	2	22	101	26	224	0.619
病例组	128	2	18	108	22	234	0.225
rs3826656		AA	AG	GG	A	G	
对照组	121	26	59	36	111	131	0.856
病例组	122	18	57	47	93	151	1.000
rs3865444		AA	AC	CC	A	C	
对照组	124	8	41	75	57	191	0.451
病例组	124	4	45	75	53	195	0.591
rs3745833		GG	GC	CC	G	C	
对照组	127	5	49	73	59	195	0.460
病例组	131	15	50	66	80	182	0.301

注: HWE=Hardy-Weinberg 遗传平衡; 部分患者未检测出基因

2.2 基因型及等位基因频率 对照组与病例组中汉族受试者 rs3764650、rs2075650、rs3826656、rs3865444 基因型、等位基因频率及 rs3745833 基因型频率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 但 rs3745833 等位基因频率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。对照组与病例组中维吾尔族受试者 rs3764650、rs2075650、rs3826656、rs3865444、rs3745833 基因型、

等位基因频率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表5)。维吾尔族与汉族 AD 患者 rs2075650、rs3865444、rs3745833 基因型、等位基因频率及 rs3826656 基因型频率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 但 rs3764650 基因型、等位基因频率及 rs3826656 等位基因频率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表6)。

表4 对照组与病例组中汉族受试者基因位点基因型及等位基因频率比较(例)

Table 4 Comparison of genotype and allele frequency of SNPs in Han participants between control group and case group

SNP 位点	例数	基因型			χ^2 值	P 值	等位基因		χ^2 值	P 值
rs3764650		GG	GT	TT	0.026	0.987	G	T	0.004	0.948
对照组	62	8	22	32			38	86		
病例组	58	8	20	30			36	80		
rs2075650		GG	GA	AA	1.121	0.290	G	A	1.012	0.315
对照组	62	0	12	50			12	112		
病例组	57	0	7	50			7	107		
rs3826656		AA	AG	GG	2.903	0.234	A	G	2.359	0.125
对照组	59	7	34	18			48	70		
病例组	55	4	26	25			34	76		
rs3865444		AA	AC	CC	0.747	0.688	A	C	0.003	0.954
对照组	61	4	19	38			27	95		
病例组	55	2	20	33			24	86		
rs3745833		GG	GC	CC	3.987	0.136	G	C	4.168	0.041
对照组	64	2	17	45			21	107		
病例组	59	6	20	33			32	86		

表5 对照组与病例组中维吾尔族受试者基因位点基因型及等位基因频率比较(例)

Table 5 Comparison of genotype and allele frequency of SNPs in Uyghur participants between control group and case group

SNP 位点	例数	基因型			χ^2 值	P 值	等位基因		χ^2 值	P 值
rs3764650		GG	GT	TT	1.675	0.433	G	T	1.217	0.270
对照组	62	3	19	40			25	99		
病例组	70	1	19	50			21	119		
rs2075650		GG	GA	AA	0.020	0.990	G	A	0.021	0.885
对照组	63	2	10	51			14	112		
病例组	71	2	11	58			15	127		
rs3826656		AA	AG	GG	1.609	0.447	A	G	1.187	0.276
对照组	62	19	25	18			63	61		
病例组	67	14	31	22			59	75		
rs3865444		AA	AC	CC	0.915	0.633	A	C	0.296	0.586
对照组	63	4	22	37			30	96		
病例组	69	2	25	42			29	109		
rs3745833		GG	GC	CC	3.014	0.222	G	C	0.312	0.576
对照组	63	3	32	28			38	88		
病例组	72	9	30	33			48	96		

表6 汉族与维吾尔族 AD 患者基因位点基因型及等位基因频率比较(例)

Table 6 Comparison of genotype and allele frequency of SNPs between Han and Uyghur participants with AD

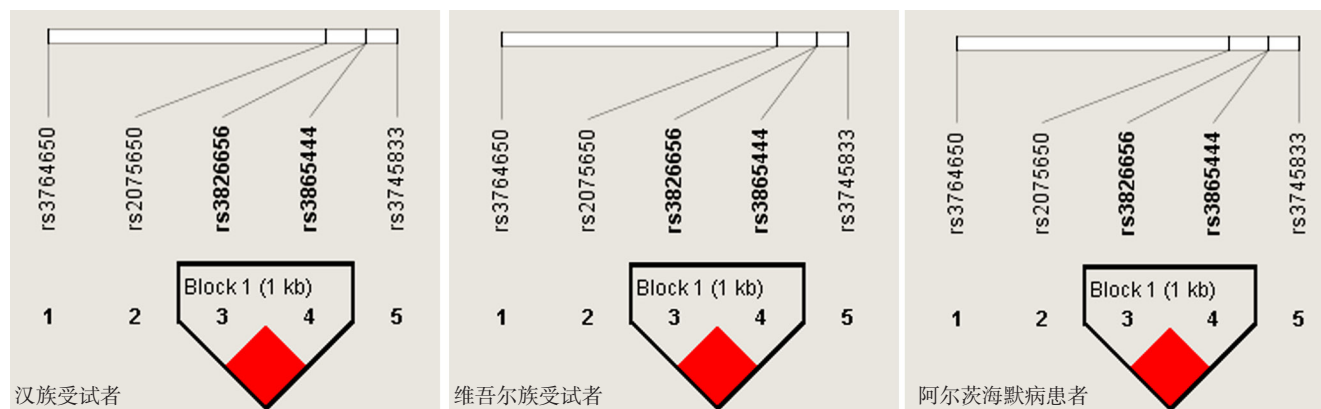
SNP 位点	例数	基因型			χ^2 值	P 值	等位基因		χ^2 值	P 值
rs3764650		GG	GT	TT	10.150	0.006	G	T	9.423	0.002
汉族	58	8	20	30			36	80		
维吾尔族	70	1	19	50			21	119		
rs2075650		GG	GA	AA	2.728	0.256	G	A	1.575	0.210
汉族	57	0	7	50			7	107		
维吾尔族	71	2	11	58			15	127		
rs3826656		AA	AG	GG	5.332	0.070	A	G	4.409	0.036
汉族	55	4	26	25			34	76		
维吾尔族	67	14	31	22			59	75		
rs3865444		AA	AC	CC	0.055	0.973	A	C	0.024	0.878
汉族	55	2	20	33			24	86		
维吾尔族	69	2	25	42			29	109		
rs3745833		GG	GC	CC	1.323	0.516	G	C	1.181	0.277
汉族	59	6	20	33			32	86		
维吾尔族	72	9	30	33			48	96		

2.3 单体型构建 19号染色体上CD33基因rs3826656、rs3865444在汉族受试者、维吾尔族受试者及AD患者中均形成连锁不平衡, 见图1(高清图见本文OSID码)。对照组与病例组中汉族、维吾尔族受试者rs3826656-rs3865444单体型GC、AA、AC基因型频率比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 汉族与维吾尔族AD患者rs3826656-rs3865444单体型GC、AA基因型频率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 但维吾尔族AD患者rs3826656-rs3865444单体型AC基因型频率高于汉族AD患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表7~9)。

3 讨论

散发性AD发病年龄较晚(通常 ≥ 65 岁), 病因及发病机制复杂, 主要包括遗传、环境、代谢等多种因素^[7]。WANG等^[8]研究表明, AD相关基因显著富集在19号染色体上, 且染色体区域19p(Chr19p)在整个AD发生、发展过程中表现出非常显著的扰动。本研究旨在分析新疆地区维吾尔族与汉族AD患者19号染色体代表性基因位点多态性及民族差异。

ABCA7基因位于19q13.3, 通过在细胞膜上形成一种依赖三磷酸腺苷(ATP)酶的通道而发挥维持细胞内外胆固醇代谢稳态的作用, 主要表现为促进胆固醇外流和抑制 β 淀粉样蛋白(A β)分泌。既往研究发现, ABCA7基因位点rs3764650多态性与AD患者老年斑负载直接相关^[9]。本研究结果显示, 对照组与病



注：淡红色表示低 D' 值，深红色表示高 D' 值，方格中的数字指 D' 值 $\times 100$ 测得的成对连锁不平衡值

图1 CD33 基因 rs3826656-rs3865444 单体型分布的连锁不平衡图

Figure 1 Linkage disequilibrium diagram for haplotypes of CD33 gene rs3826656-rs3865444

表7 对照组与病例组中汉族受试者 rs3826656-rs3865444 单体型基因型频率比较 [n (%)]

Table 7 Comparison of genotypic frequency of rs3826656-rs3865444 haplotypes in Han participants between control group and case group

组别	例次	GC	AA	AC
对照组	122	73.3 (60.1)	27.6 (22.6)	21.1 (17.3)
病例组	112	80.1 (67.9)	20.6 (22.5)	11.4 (9.6)
χ^2 值		1.591	0.001	2.991
P 值		0.207	0.973	0.084

表8 对照组与病例组中维吾尔族受试者 rs3826656-rs3865444 单体型基因型频率比较 [n (%)]

Table 8 Comparison of genotypic frequency of rs3826656-rs3865444 haplotypes in Uyghur participants between control group and case group

组别	例次	GC	AA	AC
对照组	126	61.0 (48.4)	30.0 (23.8)	35.0 (27.8)
病例组	142	79.7 (56.2)	29.9 (21.1)	32.3 (22.8)
χ^2 值		1.603	0.285	0.893
P 值		0.205	0.593	0.345

表9 汉族与维吾尔族 AD 患者 rs3826656-rs3865444 单体型基因型频率比较 [n (%)]

Table 9 Comparison of genotypic frequency of rs3826656-rs3865444 haplotypes between Han and Uyghur participants with AD

族别	例次	GC	AA	AC
维吾尔族	142	80.5 (56.7)	30.1 (21.1)	31.4 (22.8)
汉族	118	79.9 (67.7)	26.3 (22.6)	11.8 (10.0)
χ^2 值		3.327	0.041	6.799
P 值		0.068	0.840	0.009

例组中汉族、维吾尔族受试者 rs3764650 基因型及等位基因频率间无统计学差异，但汉族与维吾尔族 AD 患者 rs3764650 基因型及等位基因频率间有统计学差异，提示 ABCA7 基因可能在新疆地区维吾尔族、汉族 AD 患者之间存在种族特异性，究其原因可能与两个民族人群

生活习惯、民族背景等不同有关。CUKIER 等^[10]研究表明，非裔美国人中 ABCA7 等位基因形成连锁不平衡并表现出种族特定的致病性改变。

TOMM40 基因位于 19q13，与载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 相邻，其中几个 SNP 与 ApoE 基因形成连锁不平衡^[11]。TOMM40 是在蛋白进入线粒体的重要入口通道形成的亚基，对蛋白质导入线粒体而言必不可少，与 AD 密切相关，其可变长度的多态性常可预测迟发型 AD 患者的年龄^[12]。MA 等^[13]通过分析 TOMM40 基因 3 个 SNP 位点 (rs157580、rs2075650、rs11556505) 多态性与中国北方汉族迟发型 AD 患者的关系发现，rs157580、rs2075650、rs11556505 多态性可能参与中国北方汉族迟发型 AD 的发病过程。但本研究结果显示，对照组与病例组中汉族、维吾尔族受试者 rs2075650 基因型及等位基因频率间无统计学差异，汉族与维吾尔族 AD 患者 rs2075650 基因型及等位基因频率间亦无统计学差异，提示新疆地区汉族及维吾尔族 TOMM40 基因位点 rs2075650 多态性与 AD 发病无明显相关性。

CD33 基因位于 19q13.3，可编码 Siglecs，属于 I 型膜蛋白家族成员，常表达于红细胞、免疫细胞及神经元，其表达下调可使脑内促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6 (IL-6)、白介素 8 (IL-8) 水平升高并促进 AD 发病^[14]。BERTRAM 等^[15]于 2008 年通过 GWAS 发现 CD33 基因位点 rs3826656 与 AD 发病相关。一篇关于高加索人群的研究发现，CD33 基因位点 rs3865444 的 (A) 等位基因为 AD 的保护因素^[16]。毛艳芳等^[17]研究发现，CD33 基因位点 rs3826656 和 rs3865444 的 G 等位基因可能是中国散发性 AD 的风险等位基因。本研究结果显示，病例组中汉族、维吾尔族受试者 CD33 基因 rs3826656、rs3865444 基因型及等位基因频率间无统计学差异，汉族与维吾尔

尔族 AD 患者 rs3826656 基因型频率及 rs3865444 基因型、等位基因频率间无统计学差异,但汉族与维吾尔族 AD 患者 rs3826656 等位基因频率间有统计学差异;进一步研究还发现,rs3826656-rs3865444 存在较高连锁不平衡,提示新疆地区汉族与维吾尔族 CD33 基因位点 rs3826656 多态性存在差异,但需进一步完善维吾尔族与对照组健康体检者间的研究以排除种族带来的偏差。

目前,国内外有关 GALP 基因的研究甚少。GALP 是一种参与机体能量代谢的神经肽,其受体在中枢神经系统和外周神经系统中分布广泛,可参与学习和记忆、神经损伤修复和保护等多种生理过程,进而可能在 AD、癫痫、神经性疼痛、抑郁症等多种疾病的病理过程中发挥潜在作用^[18]。本研究结果显示,对照组与病例组中维吾尔族受试者及汉族与维吾尔族 AD 患者 GALP 基因位点 rs3745833 基因型、等位基因频率间无统计学差异,对照组与病例组中汉族受试者 rs3745833 基因型频率间无统计学差异,但 rs3745833 的 G/C 等位基因频率间有统计学差异,提示 GALP 基因位点 rs3745833 多态性可能与新疆地区汉族人群 AD 发病有关。

综上所述, GALP 基因位点 rs3745833 多态性可能与新疆地区汉族人群 AD 发病有关, ABCA7 基因位点 rs2075650、CD33 基因位点 rs3826656 多态性在新疆地区维吾尔族与汉族 AD 患者中存在差异。但本研究纳入样本量较小,患者来源局限,不能很好地代表新疆地区,因此民族间的基因差异仍有待大样本量研究进一步证实。

志谢:感谢乌鲁木齐市六道湾医院、昌吉市人民医院在本研究病例收集过程中给予的大力支持与帮助。

作者贡献:那扎克提·努尔买买提、哈斯也提·依不来音进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析;那扎克提·努尔买买提进行结果分析与解释,并负责撰写论文;那扎克提·努尔买买提、马衣日木·赛买买提进行数据收集、整理、分析及论文的修订;哈斯也提·依不来音负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 孙梦莎,顾鸣敏.阿尔茨海默病早期诊断研究进展[J].中国现代神经疾病杂志,2018,18(3):213-221.DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.03.011.
- [2] JIANG Q H, JIN S L, JIANG Y S, et al. Alzheimer's disease variants with the genome-wide significance are significantly enriched in immune pathways and active in immune cells [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(1): 594-600.
- [3] 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.
- [4] 陈庆华,张凤强,李立新,等.阿尔茨海默病发病机制和诊断技术研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(1):108-110.
- [5] WARING S C, ROSENBERG R N. Genome-wide association studies in Alzheimer disease [J]. Arch Neurol, 2008, 65(3): 329-334. DOI: 10.1001/archneur.65.3.329.
- [6] 美国精神医学学会.精神疾病诊断与统计手册[M].4版.北京:北京大学出版社,1994.
- [7] 刘敬,孟新玲.ABCA7 基因多态性与散发性阿尔茨海默病易感性的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2018,13(4):187-189. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.04.008.
- [8] WANG J, FENG X, BAI Z, et al. Chromosome 19p in Alzheimer's disease: when genome meets transcriptome [J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2014, 38(2): 245-250. DOI: 10.3233/JAD-130917.
- [9] SHULMAN J M, CHEN K W, KEENAN B T, et al. Genetic susceptibility for Alzheimer disease neuritic plaque pathology [J]. JAMA Neurology, 2013, 70(9): 1150-1157. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.2815.
- [10] CUKIER H N, KUNKLE B, VARDARAJAN B N, et al. ABCA7 frameshift deletion associated with Alzheimer disease in African Americans [J]. Neurology Genetics, 2016, 2(3): e79. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000079.
- [11] 焦雪倩,余丹,黄伏生.TOMM40 基因 rs2075650 位点多态性与脑梗死的关系[J].中国现代医学杂志,2019,29(2):29-32.
- [12] 王丽霞,杨林.TOMM40 基因多态性与阿尔茨海默病的相关性研究进展[J].重庆医学,2015,44(7):983-985. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.07.048.
- [13] MA X Y, YU J T, WANG W, et al. Association of TOMM40 polymorphisms with late-onset Alzheimer's disease in a northern Han Chinese population [J]. Neuromolecular Medicine, 2013, 15(2): 279-287. DOI: 10.1007/s12017-012-8217-7.
- [14] 冯晓棠,吉爱峰,肖利斌,等.CD33 基因单核苷酸多态性与中国汉族人群散发性阿尔茨海默病相关性研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(2):106-108.
- [15] BERTRAM L, LANGE C, MULLIN K, et al. Genome-wide association analysis reveals putative Alzheimer's disease susceptibility loci in addition to APOE [J]. Am J Hum Genet, 2008, 83(5): 623-632. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.10.008.
- [16] 姜宇婷.CD33 基因多态性与阿尔茨海默病发病风险相关性的 Meta 分析[D].青岛:青岛大学,2019.
- [17] 毛艳芳,张宝荣.中国汉族人群中 CD33 和 MS4A 基因多态性与阿尔兹海默病的关联研究[C]//中华医学会第十七次全国神经病学学术会议.2014.
- [18] 陆婕,杨精静.甘丙肽家族及其受体的功能[J].生命的化学,2010,30(4):533-539.

(收稿日期:2020-07-16;修回日期:2020-08-07)

(本文编辑:谢武英)