

西藏藏族人群脂代谢相关基因多态性与血浆三酰甘油水平的关系研究

李奎¹, 格桑嘎瓦¹, 平措扎西², 卓玛次仁¹, 古桑拉姆¹, 仁丹¹, 达娃次仁¹, 格桑罗布¹, 华桑³, 王威³, 汪建³

【摘要】 目的 探究西藏藏族人群脂代谢相关基因多态性 (SNP) 与血浆三酰甘油 (TG) 水平的关系。方法 2008 年 6—8 月, 采用随机整群抽样法抽取西藏那曲地区安多县扎仁镇 (海拔 4 800 m)、日喀则地区定日县扎西宗乡 (海拔 4 300 m)、山南地区琼结县雪巴乡 (海拔 3 740 m)、拉萨市城关区蔡公堂乡 (海拔 3 649 m) 和林芝地区林芝县布久乡 (海拔 3 000 m) 共 5 个不同海拔的乡镇, 按照户籍信息纳入 2 348 藏族居民, 其中 1 085 例采集到血液样本。采用美国西昆诺姆公司 MassARRAY 实验平台检测脂代谢相关基因 SNP。结果 共选出 10 个脂代谢相关基因位点, 包括 rs964184、rs12678919、rs1260326、rs2954029、rs714052、rs7557067、rs17216525、rs10889353、rs854560、rs505151, 除 rs854560 位点基因分型失败外, rs964184、rs12678919、rs1260326、rs2954029、rs714052、rs7557067、rs17216525、rs10889353 及 rs505151 位点基因型分布均符合哈迪-温伯格遗传平衡。rs12678919、rs1260326、rs2954029、rs7557067、rs17216525、rs10889353 及 rs505151 位点不同基因型藏族居民血浆 TG 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。rs964184 位点 GC 和 GG 基因型藏族居民血浆 TG 水平高于 CC 基因型藏族居民, GG 基因型藏族居民血浆 TG 水平高于 GC 基因型藏族居民 ($P < 0.05$); rs714052 位点 TC 和 TT 基因型藏族居民血浆 TG 水平高于 CC 基因型藏族居民, TT 基因型藏族居民血浆 TG 水平高于 TC 基因型藏族居民 ($P < 0.05$)。调整年龄、体质指数后, rs964184 位点 GC 和 GG 基因型藏族居民血浆 TG 水平高于 CC 基因型藏族居民, GG 基因型藏族居民血浆 TG 水平高于 GC 基因型藏族居民 ($P < 0.05$); rs714052 位点 TC、TT 基因型藏族居民血浆 TG 水平高于 CC 基因型藏族居民, TT 基因型藏族居民血浆 TG 水平高于 TC 基因型藏族居民 ($P < 0.05$)。结论 西藏藏族人群脂代谢相关基因 rs964184、rs714052 位点 SNP 与血浆 TG 水平有关。

【关键词】 多态性, 单核苷酸; 血脂; 藏族; 三酰甘油

【中图分类号】 R 394.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.06.008

李奎, 格桑嘎瓦, 平措扎西, 等. 西藏藏族人群脂代谢相关基因多态性与血浆三酰甘油水平的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (6): 32-37. [www.syxnf.net]

LI K, GESANG G W, PINGCUO Z X, et al. Relationship between lipid metabolism related gene polymorphism and plasma TG level in Zang population in Tibet [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (6): 32-37.

Relationship between Lipid Metabolism Related Gene Polymorphism and Plasma TG Level in Zang Population in Tibet

LI Ku¹, GESANG Ga-wa¹, PINGCUO Zha-xi², ZHUOMA Ci-ren¹, GUSANG La-mu¹, REN Dan¹, DAWA Ci-ren¹, GESANG Luo-bu¹, HUA Sang³, WANG Wei³, WANG Jian³

1. The People's Hospital of the Tibet Autonomous Region, Lhasa 850000, China
2. Disease Control and Prevention Center of Tibet Autonomous Region, Lhasa 850000, China
3. Shenzhen Huada Gene Research Institute, Shenzhen 518083, China

Corresponding author: GESANG Ga-wa, E-mail: 2218473811@qq.com

【Abstract】 Objective To study the relationship between lipid metabolism related gene polymorphism and plasma TG

基金项目: 国家科技支撑计划项目 (2013BAI05B04); 西藏自治区科技厅课题 (2007-18)

1. 850000 西藏拉萨市, 西藏自治区人民医院
2. 850000 西藏拉萨市, 西藏自治区疾控中心
3. 518083 广东省深圳市, 深圳华大基因研究院

通信作者: 格桑嘎瓦, E-mail: 2218473811@qq.com

level in Zang population in Tibet. **Methods** From June to August in 2008 in Tibet, a total of 5 towns locating with different altitude were selected by random cluster sampling method, including Zharen Town of Amdo County of Nagqu Prefecture (altitude: 4800 m), Tashi Town of Tingri County of Shigatse Prefecture (altitude: 4 300 m), Sherpa Town of Qonggyai County of Lhoka Prefecture (altitude: 3 740 m), Choi Court Town of Chengguan District of Chengguan District (altitude: 3 649 m) and Puqu Town of Nyingchi County of Nyingchi Prefecture (altitude: 3 000 m), and then 2 348 Tibetan residents were enrolled according to household registration information, thereinto 1 085 Tibetan residents' blood samples were collected. MassARRAY experiment platform (Sequenom, Inc) was used to detect the lipid metabolism related gene polymorphism. **Results** A total of 11 lipid metabolism related genetic locus were found, including rs964184, rs12678919, rs1260326, rs2954029, rs714052, rs7557067, rs17216525, rs10889353, rs854560, rs505151, genotype distribution of above lipid metabolism related genetic locus was in accord with Hardy - Weinberg genetic equilibrium, respectively, excepted for rs854560. No statistically significant differences of plasma TG level was found in Tibetan residents with different genotypes of rs12678919, rs1260326, rs2954029, rs7557067, rs17216525, rs10889353 or rs505151 ($P > 0.05$). Plasma TG level of Tibetan residents with GC or GG genotype of rs964184 was statistically significantly higher than that of Tibetan residents with CC genotype of rs964184, respectively, meanwhile plasma TG level of Tibetan residents with GG genotype of rs964184 was statistically significantly higher than that of Tibetan residents with GC genotype of rs964184 ($P < 0.05$). Plasma TG level of Tibetan residents with TC or TT genotype of rs714052 was statistically significantly higher than that of Tibetan residents with CC genotype of rs714052, respectively, meanwhile plasma TG level of Tibetan residents with TT genotype of rs714052 was statistically significantly higher than that of Tibetan residents with TC genotype of rs714052 ($P < 0.05$). After correction of age and BMI, plasma TG level of Tibetan residents with GC or GG genotype of rs964184 was statistically significantly higher than that of Tibetan residents with CC genotype of rs964184, respectively, meanwhile plasma TG level of Tibetan residents with GG genotype of rs964184 was statistically significantly higher than that of Tibetan residents with GC genotype of rs964184 ($P < 0.05$); plasma TG level of Tibetan residents with TC or TT genotype of rs714052 was statistically significantly higher than that of Tibetan residents with CC genotype of rs714052, respectively, meanwhile plasma TG level of Tibetan residents with TT genotype of rs714052 was statistically significantly higher than that of Tibetan residents with TC genotype of rs714052 ($P < 0.05$). **Conclusion** Lipid metabolism related gene polymorphism (including rs964184 and rs714052) is significantly correlated with plasma TG level in Zang population in Tibet.

【Key words】 Polymorphism, single nucleotide; Blood lipid; Zang Nationality; Triacylglycerol

人群血脂指标的遗传变异主要受脂代谢相关基因结构和/或功能变异影响,脂代谢相关基因结构变异可导致基因功能变异,进而影响血脂指标合成和代谢,造成血脂指标遗传变异。近年研究发现,多个种族和/或地区人群脂代谢相关基因多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与血脂指标异常有关^[1],但有关我国人群特别是西藏藏族人群脂代谢相关基因 SNP 与血脂指标关系的大样本量研究报道较少。由于西藏地区具有相对封闭、交通不便、人员流动较小、人群遗传背景相对简单、生活习惯特点突出等,因此以西藏藏族人群作为研究对象具有得天独厚的研究资源优势及学术研究价值。本研究在全基因组关联分析(GWAS)研究基础上分析了西藏藏族人群脂代谢相关基因 SNP 与血浆三酰甘油(TG)水平的关系,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)年龄 18~65 岁;(2)户籍所在地属藏族地区;(3)民族为藏族且 3 代以内未与其他民族通婚。排除标准:(1)孕妇;(2)合并肿瘤等恶性疾病者。

1.2 研究对象 2008 年 6—8 月,采取随机整群抽样法抽取西藏那曲地区安多县扎仁镇(海拔 4 800 m)、日喀则地区定日县扎西宗乡(海拔 4 300 m)、山南地区琼结县雪巴乡(海拔 3 740 m)、拉萨市城关区蔡公堂乡(海拔 3 649 m)和林芝地区林芝县布久乡(海拔 3 000 m)5 个不同海拔的乡镇,按照乡镇户籍信息纳入 2 348 例藏族居民,其中 1 085 例藏族居民采集到血液标本,血液标本采集失败的主要原因为外出打工和拒绝抽血。1 085 例藏族居民中男 413 例,女 672 例。

1.3 检测方法 抽取所有藏族居民清晨空腹静脉血 10 ml,分 2 管保存,每管 5 ml。1 管血液标本在采集后立即离心,离心率为 $2\ 000 \times g$,离心时间为 10 min,之后采用移液器吸取上层橙黄色血浆并置于 $0 \sim 4\ ^\circ\text{C}$ 环境下保存待测;采用日本日立 7060 全自动生化分析仪及配套试剂盒检测血浆 TG 水平,检测工作由西藏自治区人民医院检验科专业技师完成。1 管血液标本置于含乙二胺四乙酸(EDTA)真空抗凝管中,用于 DNA 提取。本研究血液样本由西藏自治区人民医院、西藏自治区疾控中心 and 深圳华大基因研究院在西藏地区不同乡镇同步开

展健康体检时获得。

1.4 DNA 提取方法 采用常规盐析法提取 DNA，具体如下：取抗凝血 500 μ l，加入细胞裂解液（包括 10 mmol/L Tris 盐酸，10 mmol/L 氯化钾，10 mmol/L 氯化镁，2 mmol/L EDTA 和 2.5% Triton X-100）1 ml 混匀，6 000 r/min 离心 5 min，重复裂解 1 次，加入细胞裂解液（包括 10 mmol/L Tris 盐酸，10 mmol/L 氯化钾，10 mmol/L 氯化镁，2 mmol/L EDTA 和 1% SDS）150 μ l 混匀，56 $^{\circ}$ C 恒温箱孵育 15 min；加饱和氯化钠 150 μ l 混匀，10 000 r/min 离心 5 min；小心吸取水相，加 2 倍体积无水乙醇轻轻混匀，12 000 r/min 离心 5 min，弃上清液，待干，加入无菌双蒸水 50 μ l 溶解 DNA。采用 0.8% 琼脂糖凝胶电泳确定 DNA 质量，以 DNA 有明显基因组 DNA 条带且无明显拖尾为合格。本研究所有血液样本 DNA 提取成功。

1.5 脂代谢相关基因位点 结合文献报道并参考近期大样本量 GWAS 研究结果共选出 10 个脂代谢相关基因位点，详见表 1。

1.6 SNP 检测方法

1.6.1 主要试剂和仪器 (1) 主要试剂：iPLEX 反应试剂、384-well SpectroCHIP 生物芯片、HOTSTART Taq 酶、SAP 酶、纯化琼脂等。(2) 主要仪器：质谱检测仪 (MassARRAY Analyzer Compact)、点样仪 (MassARRAY Samsung Nanodispenser)、384 孔双头 PCR 仪 (GeneAmp[®] PCR System 9700 Dual 384-Well Sample Block Module)。

1.6.2 检测步骤 (1) 设计并合成引物：采用美国西昆诺姆公司 ASSAY-DESIGN 软件设计引物，由 Invitrogen 公司合成引物；(2) 实验操作：参照 SEUENOM 公司标准 Protocol 操作，采用美国西昆诺姆公司 MassARRAY 实验平台检测脂代谢相关基因 SNP，

脂代谢相关基因位点引物序列详见表 2。

表 1 脂代谢相关基因位点

染色体位置	基因位点	相关血脂指标	相关基因	参考文献
11q23	rs964184	HDL/TG	APOA1 - APOC3 - APOA4 - APOA5	[2-3]
8p21	rs12678919	HDL/TG	LPL	
2p23	rs1260326	TG	GCKR	
8q24	rs2954029	TG	TRIB1	
7q11	rs714052	TG	MLXIPL	
2p24	rs7557067	TG	APOB	
19p13	rs17216525	TG	NCAN, CHLP2	
1p31	rs10889353	TG	ANGPTL3	
-	rs854560	-	PONI	[4]
-	rs505151	-	PCSK9	[5]

注：“-”表示不详或未提及

1.7 统计学方法 应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理，采用 χ^2 检验分析等位基因和基因型分布频率是否符合哈迪-温伯格遗传平衡，以 $P < 0.01$ 为不符合哈迪-温伯格遗传平衡；基因分型成功率 $< 90\%$ 的样本为基因分型失败，予以剔除，而稀有等位基因频率 $< 5\%$ 的基因则不进行相关性分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因分型 除 rs854560 位点基因分型失败外，rs964184、rs12678919、rs1260326、rs2954029、rs714052、rs7557067、rs17216525、rs10889353 及 rs505151 位点基因型分布均符合哈迪-温伯格遗传平衡，见表 3。

表 2 脂代谢相关基因位点引物序列

Table 2 Primer sequence of lipid metabolism related genetic locus

基因位点	上游引物	下游引物	单碱基延伸引物
rs964184	ACGTTGGATGGGAACCTGAAGTCTAGTGGG	ACGTTGGATGCCATGACACTAATCACCATC	GGAAAAATGACAATAAACAGAT
rs12678919	ACGTTGGATGTGTCTCTCAATCCTCTGTCTC	ACGTTGGATGTAGTGGATATGGGAACCTC	CTCTCCAAAAGTACAAGATGACACC
rs1260326	ACGTTGGATGTGCAACTGCCACCTGGGCTC	ACGTTGGATGACACAGCACCGTGGGTCAGA	TCACGGCTGGACTCTCACC
rs2954029	ACGTTGGATGTAACACAGATTGTTCTGTC	ACGTTGGATGCCGTGCCATTTTACAAAGCTG	TCTGCTAATTTGTAGTTGC
rs714052	ACGTTGGATGCAGATGACTAAAGTTCTGAGC	ACGTTGGATGCCTTGTAACTATTTTAGTTAG	TGACTAAAGTTCTGACCAATCA
rs7557067	ACGTTGGATGTGGAATGTGGACATCTAGG	ACGTTGGATGCTCCACCTGGGATCGTTTT	CTCGGAAAAGCCAAAGAA
rs17216525	ACGTTGGATGCCCTATGGGTTTTTGACAGC	ACGTTGGATGCCAGGAGGATAGAAGATAC	GATCCAACCAACACAC
rs10889353	ACGTTGGATGCTGGGCATTTTATGGGCAC	ACGTTGGATGTAAGTACTCTGAGCCTGAGC	TGCACTCATCTCATTTAAGG
rs854560	ACGTTGGATGTTTCTGGCAGAACTGGCTC	ACGTTGGATGGAGCTAATGAAAGCCAGTCC	TCTGGCAGAAACTGGCTCTGAAGAC
rs505151	ACGTTGGATGAACACGTGTCTAGTCAGGAG	ACGTTGGATGAGCAGATGGCAACGGCTGTC	GCACTACAGGCAGCACCCAGCGAAG

表 3 西藏藏族居民 9 个脂代谢相关基因位点基因分型

Table 3 Genotypes of 9 lipid metabolism related genetic locus in Tibetan residents

基因位点	单体型	单体型	对应基因型例数	O(HET)	E(HET)	P 值
rs964184	G	C	30/275/780	0.2546	0.2556	0.905
rs12678919	G	A	6/123/956	0.1134	0.1167	0.300
rs1260326	T	C	212/536/337	0.4945	0.4932	0.951
rs2954029	T	A	276/531/278	0.4935	0.4999	0.670
rs714052	C	T	79/400/606	0.3742	0.371	0.869
rs7557067	A	G	85/416/584	0.3838	0.3936	0.397
rs17216525	T	C	12/172/901	0.1585	0.1643	0.264
rs10889353	C	A	59/379/647	0.3493	0.3532	0.731
rs505151	G	A	23/87/975	0.0817	0.0835	0.448

2.2 不同基因型脂代谢相关基因藏族居民血浆 TG 水平比较 rs12678919、rs1260326、rs2954029、rs7557067、rs17216525、rs10889353 及 rs505151 位点不同基因型藏族居民血浆 TG 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。rs964184 和 rs714052 位点不同基因型藏族居民血浆 TG 水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); rs964184 位点 GC 和 GG 基因型藏族居民血浆 TG 水平高于 CC 基因型藏族居民, GG 基因型藏族居民血浆 TG 水平高于 GC 基因型藏族居民, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); rs714052 位点 TC、TT 基因型藏族居民血浆 TG 水平高于 CC 基因型藏族居民, TT 基因型藏族居民血浆 TG 水平高于 TC 基因型藏族居民, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4、图 1)。调整年龄、体质指数后,

rs964184 和 rs714052 位点不同基因型藏族居民血浆 TG 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); rs964184 位点 GC 和 GG 基因型藏族居民血浆 TG 水平高于 CC 基因型藏族居民, GG 基因型藏族居民血浆 TG 水平高于 GC 基因型藏族居民, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); rs714052 位点 TC、TT 基因型藏族居民血浆 TG 水平高于 CC 基因型藏族居民, TT 基因型藏族居民血浆 TG 水平高于 TC 基因型藏族居民, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 5)。

表 5 调整年龄、体质指数后 rs964184 和 rs714052 位点不同基因型藏族居民血浆 TG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 5 Comparison of plasma TG level in Tibetan residents with different genotypes of rs964184 and rs714052 after correction of age and BMI

基因型	例数	TG	F 值	P 值
rs964184 位点			15.428	<0.001
CC	780	1.12 ± 0.00		
GC	275	1.32 ± 0.03 ^a		
GG	30	1.41 ± 0.12 ^{ab}		
rs714052 位点			4.332	0.013
CC	79	1.03 ± 0.07		
TC	400	1.14 ± 0.03 ^c		
TT	606	1.21 ± 0.02 ^{cd}		

注: 与 rs964184 位点 CC 基因型比较, ^a $P < 0.05$; 与 rs964184 位点 GC 基因型比较, ^b $P < 0.05$; 与 rs714052 位点 CC 基因型比较, ^c $P < 0.05$; 与 rs714052 位点 TC 基因型比较, ^d $P < 0.05$

表 4 不同基因型脂代谢相关基因藏族居民血浆 TG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 4 Comparison of plasma TG level in patients with different genotypes of blood lipid related gene loci

基因型	例数	TG	F 值	P 值	基因型	例数	TG	F 值	P 值
rs964184			15.428	<0.001	rs7557067			1.238	0.290
CC	780	1.12 ± 0.50			AA	85	1.21 ± 0.69		
GC	275	1.32 ± 0.76 ^a			AG	416	1.20 ± 0.56		
GG	30	1.41 ± 0.60 ^{ab}			GG	584	1.15 ± 0.59		
rs12678919			2.176	0.114	rs17216525			2.133	0.119
AA	956	1.19 ± 0.61			CC	901	1.18 ± 0.56		
AG	123	1.08 ± 0.43			TC	172	1.18 ± 0.72		
GG	6	0.96 ± 0.26			TT	12	0.89 ± 0.24		
rs1260326			0.873	0.418	rs10889353			1.222	0.295
CC	337	1.16 ± 0.65			AA	647	1.19 ± 0.58		
TC	536	1.16 ± 0.54			CA	379	1.17 ± 0.63		
TT	212	1.22 ± 0.62			CC	59	1.06 ± 0.42		
rs2954029			1.004	0.367	rs505151			1.817	0.163
AA	278	1.17 ± 0.51			AA	975	1.18 ± 0.60		
TA	531	1.19 ± 0.65			AG	87	1.08 ± 0.47		
TT	276	1.14 ± 0.53			GG	23	0.67 ± 0.22		
rs714052			4.332	0.013					
CC	79	1.05 ± 0.47							
TC	400	1.13 ± 0.60 ^c							
TT	606	1.21 ± 0.59 ^{cd}							

注: TG = 三酰甘油; 与 rs964184 位点 CC 基因型比较, ^a $P < 0.05$; 与 rs964184 位点 GC 基因型比较, ^b $P < 0.05$; 与 rs714052 位点 CC 基因型比较, ^c $P < 0.05$; 与 rs714052 位点 TC 基因型比较, ^d $P < 0.05$

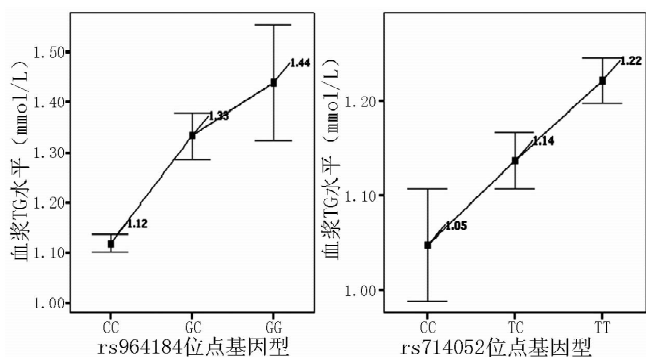


图1 rs964184、rs714052 位点基因型与藏族居民血浆 TG 水平关系的示意图

Figure 1 Schematic plot for relationship between genotypes of rs964184, of rs714052 and plasma serum TG levels in Tibetan residents

2.3 西藏藏族居民脂代谢相关基因 SNP 阳性位点特点分析 西藏藏族居民 rs964184、rs714052 位点基因型分布与欧洲人、中国人不完全一致，见表 6。

表 6 既往文献中脂代谢相关基因 SNP 位点基因型

Table 6 Genetic locus genotypes of lipid metabolism related gene polymorphism in the history literatures

SNP 位点	主要单体型	次要单体型	HapMap (欧洲人)	HapMap (中国人)	HapMap (GWAS 结果)	HapMap (本研究结果)
rs964184	C	G	0.108	0.244	0.140	0.130
rs714052	A	G	0.117	0.098	0.120	0.210

注：HapMap = 人类基因组单体型图；GWAS = 全基因组关联分析

3 讨论

rs964184 位点位于 11 号染色体长臂，与 APOA1-APOC3-APOA4-APOA5 基因簇较为接近，距离约为 11.2 kb。APOA1-APOC3-APOA4-APOA5 基因簇是较早被发现的与血脂指标相关的基因簇，于 2001 年被鉴定^[6-8]，但其影响血脂指标的具体机制尚不明确。有研究表明，APOA1-APOC3-APOA4-APOA5 基因簇中多个基因位点 SNP 可能与高三酰甘油血症有关^[9-10]。本研究结果显示，rs964184 位点 C 基因型为保护性因素，可导致血浆 TG 水平下降，与 GWAS 结果较为一致。由于 rs964184 位点位于 APOA1-APOC3-APOA4-APOA5 基因簇下游较远处，因此其直接调节基因表达的可能性较小，很可能仅作为一个遗传标记或与 APOA1-APOC3-APOA4-APOA5 基因簇的某些特殊改变连锁。

rs714052 位点位于 7 号染色体长臂 BAZ1B 基因内含子中，而 BAZ1B 基因编码的蛋白质属 bromodomain 蛋白家族^[11]。BAZ1B 基因与基因转录、调控、细胞周期等密切相关，但目前该基因与血浆 TG 水平关系的研究报道较少。与 rs714052 位点相邻的基因还有 MLXIPL 基因，MLXIPL 基因编码的蛋白质属转录因子，且该转录

因子以葡萄糖依赖方式作用于 TG 合成相关基因启动子区域，可能在糖类和脂类代谢过程中发挥着重要作用。一项大规模研究结果显示，MLXIPL 基因 rs3812316 位点与血浆 TG 水平高度相关，且其他 3 个与 rs3812316 相邻的基因位点亦与血浆 TG 水平相关，rs3812316 及其相邻的 3 个基因位点共跨越约 200 kb 的距离，存在高度连锁不平衡^[12]；脂代谢相关基因 rs714052 位点恰好位于这个连锁不平衡片段内，因此 rs714052 位点可能通过影响 MLXIPL 基因表达而影响血浆 TG 水平，但其也可能与 rs964184 位点一样，仅作为一个遗传标记或与 MLXIPL 基因中的某些特殊改变连锁。

本研究在 GWAS 基础上发现西藏藏族人群脂代谢相关基因 rs964184 和 rs714052 位点 SNP 与血浆 TG 水平相关，但以上两个基因位点均位于不会引起蛋白质变化或直接参与调节基因表达区域，故可能仅作为一个遗传标记。此外，本研究结果还提示 APOA1-APOC3-APOA4-APOA5 基因簇和 MLXIPL 基因可能与西藏藏族人群血脂指标有关，但限于时间和经费原因未能进一步研究，有待在今后研究中对以上两个基因簇或基因片段进行测序，以探讨西藏藏族人群脂代谢相关基因的特殊变异。

本研究通过分析西藏藏族居民脂代谢相关基因 SNP 阳性位点特点发现，与西藏藏族人群血浆 TG 水平相关基因位点 rs964184 和 rs714052 基因型分布与欧洲人、中国人不完全一致，这可能与西藏藏族人群遗传背景特点有关；此外，本研究采用的 MassARRAY 实验平台中的 MALDI-TOF-MS 基因分型技术虽然具有准确率高、灵敏度高、成本低等优点，但其位点覆盖度相对不全，而由于 MALDI-TOF-MS 基因分型技术主要参照的是白种人、不同种族基因分型不同，因此在本研究结果可能存在一定的种群差异及选择偏倚。

综上所述，西藏藏族人群脂代谢相关基因 rs964184、rs714052 位点 SNP 与血浆 TG 水平有关。

作者贡献：李奎、平措扎西、王威参与实验设计及实施，李奎、格桑嘎瓦、平措扎西、卓玛次仁、古桑拉姆、仁丹、达娃次仁、格桑罗布、华桑、王威、汪建进行资料收集及整理，李奎、格桑嘎瓦、平措扎西进行论文撰写。

本文无利益冲突，作者署名及顺序无争议。

致谢：由于西藏农牧地区地广人稀、交通不便、高寒缺氧等，因此在本研究过程中遇到诸多困难，在此特别感谢西藏自治区人民医院、西藏自治区疾控中心和深圳华大基因研究院积极协助和支持本研究的所有工作人员。

参考文献

[1] BURTON P R, CLAYTON D G, CARDON L R, et al. Genome - wide association study of 14, 000 cases of seven common diseases and

- 3, 000 shared controls [J]. *Nature*, 2007, 447 (7145): 661-678.
- [2] KATHIRESAN S, WILLER C J, PELOSO G M, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia [J]. *Nat Genet*, 2009, 41 (1): 56-65. DOI: 10. 1038/ng. 291.
- [3] KATHIRESAN S, MELANDER O, GUIDUCCI C, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans [J]. *Nat Genet*, 2008, 40 (2): 189-197. DOI: 10. 1038/ng. 75.
- [4] ROEST M, RODENBURG J, WIEGMAN A, et al. Paraoxonase genotype and carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006, 13 (3): 464-466.
- [5] DING K, KULLO I J. Molecular population genetics of PCSK9: a signature of recent positive selection [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18 (3): 169-179. DOI: 10. 1097/FPC. 0b013e3282f44d99.
- [6] OKI K, YAMANE K, KAMEI N, et al. The single nucleotide polymorphism upstream of insulin-induced gene 2 (INSIG2) is associated with the prevalence of hypercholesterolemia, but not with obesity, in Japanese American women [J]. *Br J Nutr*, 2009, 101 (3): 322-327. DOI: 10. 1017/S0007114508006557.
- [7] VAN DER VLIET H N, SAMMELS M G, LEEGWATER A C, et al. Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 (48): 44512-44520.
- [8] PENNACCHIO L A, OLIVIER M, HUBACEK J A, et al. An Apolipoprotein Influencing Triglycerides in Humans and Mice Revealed by Comparative Sequencing [J]. *Science*, 2001, 294 (5540): 169-173.
- [9] RIBALTA J, FIGUERA L, FERNÁNDEZBALLART J, et al. Newly identified apolipoprotein AV gene predisposes to high plasma triglycerides in familial combined hyperlipidemia [J]. *Clin Chem*, 2002, 48 (9): 1597-1600.
- [10] NABIKA T, NASREEN S, KOBAYASHI S, et al. The genetic effect of the apoprotein AV gene on the serum triglyceride level in Japanese [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 165 (2): 201-204.
- [11] 周洁, 李桂源. Bromodomain [J]. *国外医学 (生理、病理科学与临床分册)*, 2002, 22 (6): 548-550. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-2588. 2002. 06. 006.
- [12] KOONER J S, CHAMBERS J C, AGUILARSALINAS C A, et al. Genome-wide scan identifies variation in MLXIPL associated with plasma triglycerides [J]. *Nat Genet*, 2008, 40 (2): 149-151. DOI: 10. 1038/ng. 2007. 61.
- (收稿日期: 2017-02-15; 修回日期: 2017-05-20)
(本文编辑: 谢武英)

· 指南 · 共识 · 标准 ·

《卒中后认知障碍管理专家共识 (2017)》防治要点

2017 年 6 月, 中国卒中学会组织多位中国卒中和认知领域专家经多次讨论后共同撰写了《卒中后认知障碍管理专家共识》, 该共识进一步推动了卒中后认知障碍的规范评估与管理。《卒中后认知障碍管理专家共识 (2017)》防治要点如下。

1 卒中相关认知障碍的预防

- (1) 积极控制高血压可减轻卒中后认知障碍, 推荐存在高血压的卒中患者积极控制血压 (I 级推荐, A 级证据);
- (2) 积极控制高血糖以预防卒中后认知障碍可能是合理的 (II a 级推荐, B 级证据);
- (3) 积极控制高脂血症以预防卒中后认知障碍可能有益 (II b 级推荐, C 级推荐)。

2 卒中后认知障碍的药物治疗

- (1) 胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐、加兰他敏等可改善卒中后认知障碍患者的认知功能和日常生活能力 (I 级推荐, A 级证据);
- (2) 美金刚的安全性和耐受性较好, 但对卒中后认知障碍患者的认知功能及总体改善效果不明显 (II a 级推荐, B 级证据);
- (3) 卡巴拉汀对卒中后认知障碍的治疗作用尚需进一步研究证实 (II b 级推荐, B 级证据)。
- (4) 尼麦角林、尼莫地平、丁苯酞对改善卒中后认知障碍可能有效 (II b 级推荐, B 级证据);
- (5) 双氢麦角毒碱、胞磷胆碱、脑活素及某些中成药治疗卒中后认知障碍的临床疗效不确切 (III 级推荐, C 级证据)。

3 卒中后认知障碍精神行为症状的干预

- (1) 轻微精神行为症状应首选非药物治疗方式 (II b 级推荐, B 级证据);
- (2) 抗抑郁治疗推荐选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (II b 级推荐, C 级证据);
- (3) 抗精神病药物首选非典型抗精神病药物, 同时需充分考虑患者临床获益和潜在风险 (II b 级推荐, C 级证据)。

4 卒中后认知障碍的康复训练

康复训练应个体化, 并制定一个长期的目标, 以尽可能地使患者恢复一些日常生活能力, 如自我照料、家庭和经济管理、休闲、驾车及重归工作岗位等 (II a 级推荐, C 级证据)。

(来源: 医脉通)