

聚集素基因多态性与脑卒中后血管性痴呆的相关性分析

马玥 卢杉 张鹏

【摘要】 目的 探讨聚集素基因多态性与脑卒中后血管性痴呆的关系。**方法** 选取 2019 年 12 月 - 2020 年 12 月本院收治的 88 例脑卒中后血管性痴呆患者作为观察组,并选取同期体检健康的 60 例健康者作为对照组,采用竞争性等位基因特异性聚合酶链反应(Kompetitive allele specific polymerase chain reaction, KASP)基因分型检测技术和基因测序法测定聚集素基因多态性(rs11136000 和 rs9331888 位点基因亚型和等位基因分布频率),分析聚集素基因多态性与脑卒中后血管性痴呆的相关性。**结果** 2 组基因分布符合哈代-温伯格(Hardy-Weinberg)平衡(F 值分别为 0.439 和 0.546, $P > 0.05$),2 组基因型分布频率达到基因遗传平衡标准,可体现人群基因分布情况,样本具有代表性,且观察组聚集素基因 rs11136000 位点 TT 基因型(1.14%)、TG 基因型(32.95%)和 T 等位基因(43.18%)分布频率显著低于对照组的 8.33%、50.00%、60.00%,而 GG 基因型(65.91%)和 G 等位基因(97.73%)分布频率显著高于对照组的 40.00% 和 88.33% ($P < 0.05$)。观察组聚集素基因 rs9331888 位点 CC,CG,GG 基因型和 C,G 等位基因分布频率与健康组比较无明显差异($P > 0.05$)。观察组合并糖尿病史和高脂血症史的比例和总胆固醇水平显著高于对照组,脑卒中后血管性痴呆与糖尿病史、总胆固醇水平、高脂血症史密切相关($P < 0.05$),与受教育年限、高血压病史、冠心病史、甘油三酯水平、婚姻状况、心律失常史、心肌梗死史、贫血史等因素无关($P > 0.05$)。对有统计学意义的相关因素进行多因素 Logistic 回归分析显示,糖尿病史($OR = 1.677, 95\%CI = 1.083 \sim 2.596$)、总胆固醇水平($OR = 1.587, 95\%CI = 1.041 \sim 2.419$)、携带 GG 基因型($OR = 2.812, 95\%CI = 1.341 \sim 5.900$)、携带 G 等位基因($OR = 2.863, 95\%CI = 1.411 \sim 5.810$)是脑卒中后血管性痴呆发生的独立危险因素($OR > 1, P < 0.05$)。**结论** 聚集素基因 rs11136000 位点 GG 基因型、G 等位基因分布频率与脑卒中后血管性痴呆发生相关,在脑卒中后血管性痴呆患者体内聚集素基因 rs11136000 位点 GG 基因型和 G 等位基因分布频率较高,可为临床脑卒中后血管性痴呆发生的早期识别提供参考依据。

【关键词】 聚集素基因 基因多态性 脑卒中 血管性痴呆 相关性

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2022)03-0215-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.03.004

Association analysis of aggregator gene polymorphism and vascular dementia after stroke Ma Yue*, Lu Shan, Zhang Peng. * Department of Neurology, Heilongjiang Hospital, Haerbin Heilongjiang 150002

【Abstract】 Objective To explore and analyze the association between aggregator gene polymorphism and vascular dementia after stroke. **Methods** 88 stroke patients were admitted from December 2019 to December 2020 as the observation group, and 60 healthy people during the physical examination as the control group. Competitive allele-specific PCR (Kompetitive Allele Specific PCR) was used as the control group. PCR, KASP genotyping detection technology and gene sequencing method to determine the polymorphism of agglutinin gene (rs11136000 and rs9331888 locus genotype and allele distribution frequency), analyze the polymorphism of agglutinin gene and post-stroke vascular dementia the relevance of dementia. **Results** The gene distribution of the two groups was in Hardy-Weinberg equilibrium ($F = 0.439$ and $0.546, P > 0.05$). The gene distribution frequency of the two groups reached the standard of genetic balance, which could reflect the population gene distribution and the sample was representative. The distribution frequencies of TT genotype (1.14%), TG genotype (32.95%) and T allele (43.18%) of rs11136000 locus of aggregator gene in observation group were significant.

cantly lower than those in control group (8.33%, 50.00%, 60.00%). The distribution frequency of GG genotype (65.91%) and G allele (97.73%) was significantly higher than control group (40.00%/88.33%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in CC, CG, GG genotype and C, G allele distribution frequency between observation group and healthy control group ($P > 0.05$). Observe combination and diabetes cases and total cholesterol were significantly higher than control group, vascular dementia and diabetes history, after stroke is closely related to the total cholesterol levels and hyperlipidemia ($P < 0.05$), and the fixed number of year of education, hypertension, coronary heart disease (CHD), triglycerides, marital status, arrhythmia, myocardial infarction, anemia and other factors ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis of statistically significant related factors showed that diabetes mellitus ($OR = 1.677$, 95%CI = 1.083~2.596), total cholesterol ($OR = 1.587$, 95%CI = 1.041~2.419), GG genotype ($OR = 2.812$, 95%CI = 1.341~5.900), G allele ($OR = 2.863$, 95%CI = 1.411~5.810) were independent risk factors for vascular dementia after stroke ($OR > 1$, $P < 0.05$). **Conclusion** The distribution frequency of GG genotype and G allele at rs11136000 locus of aggregator gene was correlated with the occurrence of vascular dementia after stroke. The distribution frequency of GG genotype and G allele at rs11136000 locus was higher in patients with vascular dementia after stroke. It could provide guidance for early recognition of vascular dementia after stroke.

【Key words】 Aggregator gene Gene polymorphism Stroke Vascular dementia Correlation

血管性痴呆是脑血管疾病导致成记忆、认知和行为等认知功能障碍综合征,脑卒中因缺血、出血导致脑组织受损,损害记忆、注意、执行功能和语言等高级认知功能,进而导致血管性痴呆,严重影响患者生存质量^[1-2]。脑卒中后血管性痴呆的影响因素较多如高血压病史、糖尿病史、高血脂症史等,也与遗传存在一定联系,早期诊断并及时干预对患者具有重要意义。聚集素(Clusterin, CLU)基因分布于外周循环系统和大脑中的一种多功能脂蛋白,参与脂质运输、细胞凋亡、膜循环、炎症反应等,与载脂蛋白E(Apolipoprotein E, APOE)具有相关性^[3-4]。聚集素基因多态性可通过调节 β -淀粉样蛋白(β amyloid-protein, A β)自沉积影响脑区认知功能,进而参与痴呆类疾病发病过程,但其在血管性痴呆中的相关机制尚不清楚^[5-6]。基于此,本研究以本院 88 例脑卒中后血管性痴呆患者作为研究对象,检测其聚集素基因多态性(基因型和等位基因)分布频率,了解聚集素基因在脑卒中后血管性痴呆中的作用机制,旨在为临床治疗及预防提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 12 月 - 2020 年 12 月本院收治的 88 例脑卒中后血管性痴呆患者作为观察组,其中男 59 例,女 29 例;年龄 38~85 岁,平均年龄(68.34 \pm 5.26)岁。选取同期的 40 例健康者作为对照组,其中男 34 例,女 26 例;年龄 37~86 岁,平均年龄

(67.13 \pm 5.28)岁。纳入标准:(1)符合全国脑血管病学术会议修订标准^[7]中脑卒中诊断标准,血管性痴呆符合美国国立神经系统疾病和卒中研究所与瑞士研究科学研究国际协会^[8]中血管性痴呆诊断标准,年龄 >18 岁者;(2)经 Hackinski 缺血评分量表^[9](Hackinski ischemic scale, HIS)评分 7 分以上者;(3)简易精神状态检查量表^[10](Mini-mental state examination, MMSE)评分 24 分及以内者;(4)患者及家属同意并签署知情通知书者。排除标准:(1)合并严重肝肾功能障碍或恶性肿瘤者;(2)既往有认知障碍或精神疾病者;(3)合并神经系统病变者;(4)痴呆类疾病家族病史者。本研究获本院伦理研究委员会批准。

1.2 使用竞争性等位基因特异性 PCR(Kompetitive Allele Specific PCR, KASP)基因分型检测技术对 rs9331888 位点进行测序

取患者空腹静脉血约 5 mL, 300 r/min, 离心 10 min, 取上清液置于 -80°C 保存。根据公共基因数据库查询基因序列, 包括 rs11136000 位点和 rs9331888 位点。使用 KASP 技术对 rs11136000 位点和 rs9331888 位点进行测序, rs9331888 位点引物为 5'-CTCAAACCTCTGACCCCAAG-3'和 5'-ATGCAACAGACTCAGCTTCT-3'; rs9331888 位点引物为 5'-ATGCAACAGCCTCAGCTICT-3'和 5'-AGGCTTCCCAGAGAAAGTCC-3', 进行实时定量聚合酶链反应(Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR), 使用 KASP

Master MixV 3.0对 PCR 产物进行反应,结束后检测其荧光信号,根据荧光信号信号值进行自动分型,确定聚集素基因纯合子(GG + TT,CC + GG)和杂合子(TG,CG)。将 PCR 产物送至新疆昆泰生物技术有限公司测序,验证 KASP 分型。

1.3 观察指标

1.3.1 聚集素基因 rs11136000 位点基因型和等位基因分布频率 根据 PCR 反应记录聚集素基因 TT,TC,GG 型和 T,G 等位基因频率在 2 组研究对象中的分布情况。

1.3.2 聚集素基因 rs9331888 位点基因型和等位基因分布频率 根据 PCR 反应记录聚集素基因 CC,CG,GG 型和 C,G 等位基因频率在 2 组研究对象中的分布情况。

1.3.3 临床相关指标收集 收集 2 组研究对象受教育年限、高血压病史、糖尿病史、冠心病史等情况,并使用全自动生化分析仪检测其甘油三酯、总胆固醇水平。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 19.0分析;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以例或频数(*n*)或率(%)表示,采用 χ^2 检验;对有统计学意义的相关因素进行多因素 Logistic 回归分析,筛选出脑卒中后血管性痴呆发生的独立危险因素;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较

2 组性别、年龄、体重指数(Body mass index,BMI)、吸烟史、饮酒史等比较无明显差异($P > 0.05$)(表 1)。

表 1 2 组一般资料比较

组别	性别	年龄	BMI	吸烟史	饮酒史
	[男/女, <i>n</i> (%)]	($\bar{x} \pm s$,岁)	($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	[<i>n</i> (%)]	[<i>n</i> (%)]
观察组 (<i>n</i> = 88)	59(67.05)/ 29(32.95)	68.34 ± 5.26	24.36 ± 2.41	18(20.45)	44(50.00)
对照组 (<i>n</i> = 60)	34(56.67)/ 26(43.33)	67.13 ± 5.28	23.75 ± 2.34	14(23.33)	28(46.67)

2.2 聚集素基因 rs11136000 位点基因型和等位基因分布频率比较

2 组基因分布符合哈代-温伯格(Hardy-Weinberg)平衡(*F* 值分别为0.439和0.546, $P > 0.05$);2 组基因型分布频率达到基因遗传平衡标准,可体现人群基因分布情况,样本具有代表性,且观察组聚集

素基因 rs11136000 位点 TT 基因型(1.14%)、TG 基因型(32.95%)和 T 等位基因(43.18%)分布频率显著低于对照组的8.33%、50.00%和60.00%,而 GG 基因型(65.91%)和 G 等位基因(97.73%)分布频率显著高于对照组的 40.00%和 88.33% ($P < 0.05$)(表 2)。

表 2 聚集素基因 rs11136000 位点基因型和等位基因分布频率比较[*n*(%)]

组别	基因型			等位基因	
	TT	TG	GG	T	G
观察组 (<i>n</i> = 88)	1(1.14) *	29(32.95) *	58(65.91) *	38(43.18) *	86(97.73) *
对照组 (<i>n</i> = 60)	6(8.33)	30(50.00)	24(40.00)	36(60.00)	53(88.33)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 聚集素基因 rs9331888 位点基因型和等位基因分布频率比较

观察组聚集素基因 rs9331888 位点 CC,CG,GG 基因型和 C,G 等位基因分布频率无明显差异($P > 0.05$)(表 3)。

表 3 聚集素基因 rs9331888 位点基因型和等位基因分布频率比较[*n*(%)]

组别	基因型			等位基因	
	CC	CG	GG	C	G
观察组 (<i>n</i> = 88)	16(18.18)	47(53.41)	25(28.41)	63(71.59)	72(81.82)
对照组 (<i>n</i> = 60)	10(16.67)	28(46.66)	22(36.67)	38(63.33)	50(83.33)

2.4 脑卒中后血管性痴呆的相关单因素分析

观察组合并糖尿病史和高脂血症史的比例和总胆固醇水平显著高于对照组,脑卒中后血管性痴呆与糖尿病史、总胆固醇水平、高脂血症史密切相关($P < 0.05$),与受教育年限、高血压病史、冠心病史、甘油三酯水平、婚姻状况、心律失常史、心肌梗死史、贫血史等因素无关($P > 0.05$)(表 4)。

2.5 脑卒中后血管性痴呆的多因素 Logistic 回归分析

对有统计学意义的相关因素进行多因素 Logistic 回归分析显示,糖尿病史($OR = 1.677, 95\%CI = 1.083 \sim 2.596$)、总胆固醇水平($OR = 1.587, 95\%CI = 1.041 \sim 2.419$)、携带 GG 基因型($OR = 2.812, 95\%CI = 1.341 \sim 5.900$)、携带 G 等位基因($OR = 2.863, 95\%CI = 1.411 \sim 5.810$)是脑卒中后血管性痴呆发生的独立危险因素($OR > 1, P < 0.05$)(表 5)。

表 4 脑卒中后血管性痴呆的相关单因素分析

因素	观察组 (n = 88)	对照组 (n = 60)	t/ χ^2	P
受教育年限($\bar{x} \pm s$, 年)	9.45 \pm 2.37	8.76 \pm 2.24	1.778	0.078
高血压病史[n(%)]	38(43)	24(40)	0.148	0.700
糖尿病史[n(%)]	57(64)	25(41)	7.709	0.005
冠心病史[n(%)]	46(52)	37(61)	1.278	0.258
甘油三酯($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.02 \pm 0.76	2.82 \pm 0.63	1.682	0.095
总胆固醇($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	6.68 \pm 1.53	4.82 \pm 1.25	7.804	0.000
婚姻[n(%)]				
已婚	73(82.95)	54(90.00)		
丧偶	15(17.05)	6(10.00)	1.454	0.228
高脂血症史[n(%)]	79(89.77)	43(71.67)	8.076	0.004
心律失常史[n(%)]	58(65.91)	45(75.00)	1.393	0.238
心肌梗死史[n(%)]	55(62.50)	42(70.00)	0.889	0.346
贫血史[n(%)]	51(57.95)	28(46.67)	1.827	0.177

表 5 脑卒中后血管性痴呆的多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值	B	S.E.	wald χ^2	P	OR	95%CI
糖尿病史	1=是,0=否	0.517	0.223	5.375	0.020	1.677	1.083~2.596
高脂血症史	1=是,0=否	0.237	0.148	2.564	0.109	1.267	0.948~1.694
总胆固醇水平	1=高于正常值 上限,0=正常	0.462	0.214	4.618	0.032	1.587	1.041~2.419
基因型	1=G 基因型, 0=T 基因型	1.034	0.378	7.483	0.006	2.812	1.341~5.900
等位基因	1=G 等位基因, 0=T 等位基因	1.052	0.361	8.492	0.004	2.863	1.411~5.810

3 讨 论

聚集素基因是位于人体第八号染色体上编码凝聚素的载脂蛋白 J 基因,可通过调节 β -淀粉样蛋白(β amyloidprotein, A β)积聚而参与阿尔兹海默病(Alzheimer's diseases, AD)发病过程^[11-12]。以往研究表明,载脂蛋白 J 血浆水平与 AD 病情程度密切相关,而 AD 患者临床表现及病理学改变与血管性痴呆患者较为接近,AD 样组织学改变也可能是血管性痴呆发病的病理基础,二者有着共同的危险因素^[13-14]。 β -淀粉样蛋白的生存和降解与血管性痴呆患者具有重要联系。推测聚集素基因可通过调节 β -淀粉样蛋白积聚而参与脑卒中后血管性痴呆发病过程^[15-16]。本研究结果发现,聚集素基因 rs11136000 位点 G 基因型和 G 等位基因是脑卒中后血管性痴呆的独立危险因素,而 s11136000 位点 T 基因型和 T 等位基因是脑卒中后血管性痴呆的保护因素,了解其基因分布情况可为脑卒中后血管性痴呆临床干预及治疗提供重要基础。

本研究结果显示,脑卒中后血管性痴呆患者聚

集素基因 rs11136000 位点 T 基因型和 T 等位基因分布频率显著低于健康者,G 基因型和 G 等位基因分布频率高于对照组,而 rs9331888 位点聚集素基因 CC,CG,GG 基因型和 C,G 等位基因分布频率无明显差异,说明携带 T 基因型和 T 等位基因脑卒中患者血管性痴呆患病风险较低,而 G 基因型和 G 等位基因携带者的血管性痴呆患病风险增加,即聚集素基因中 T 基因型是脑卒中后血管性痴呆的保护因子,G 基因型是脑卒中后血管性痴呆的危险因子,进而表明聚集素基因与脑卒中后血管性痴呆的发生密切相关。这可能是聚集素基因 rs11136000 位点 G 多态性可通过影响 uPA 与纤维蛋白结合,影响 A β 功能改变,导致 A β 沉积,进而引起 A β 斑块形成,阻断 A β 神经毒性,导致血管性痴呆发生^[17-18]。以往有研究表明,聚集素基因 rs1113600 T 等位基因可延缓认知功能障碍向 AD 进程,并且携带 rs11136000 位点 G 等位基因与非携带 rs11136000 位点 G 等位基因的认知功能正常者相比,其更易发展为认知功能障碍或 AD,这与本研究结果一致^[19-20]。因此,本研究推断聚集素基因多态性可通过减少 A β 的降解而参与血管性痴呆发病过程,进而增加血管性痴呆的发病概率,而 rs9331888 位点基因型与血管性痴呆发生无关,这可能与聚集素水平降低修饰了微管相关蛋白,而较高水平的聚集素与认知功能障碍严重程度相关;这也与某些研究结果不一致^[21-22],还需进一步深入研究。

对脑卒中后血管性痴呆进行单因素分析显示,糖尿病史、总胆固醇水平是脑卒中后血管性痴呆的影响因素。这可能是因为糖尿病患者机体高糖状态引起的代谢紊乱可导致体内胆固醇异常聚集,进而增加心血管疾病发生风险如动脉粥样硬化、脑梗死等,促进血管性痴呆发生。进一步对相关因素进行多因素 Logistic 回归分析显示,糖尿病史、总胆固醇高于正常水平、携带 GG 基因型、携带 G 等位基因是脑卒中后血管性痴呆发生的独立危险因素($OR > 1, P < 0.05$),说明聚集素基因 G 多态性是脑卒中后血管性痴呆发生的重要因素之一。究其原因因为血管性痴呆发病是 1 个复杂的过程,了解其发病机制对早期诊断及干预具有积极意义。聚集素基因在痴呆发病中发挥重要作用,以往研究表明 T 基因型是 AD 易患基因型;本研究发现血管性痴呆患者聚集素基因 T 基因型携带率低,推断聚集素 T 基因型缺失更易发生血管性痴呆^[23-24]。因此,可通过检测聚

集素多态性来了解患者基因型和等位基因分布频率,帮助早期诊断,进而降低脑卒中后血管性痴呆的发生。但由于本研究样本量较少,且主要围绕聚集素基因对 β -淀粉样蛋白的调节作用在血管性痴呆中的作用机制,缺少聚集素基因在脑卒中后血管性痴呆的直接证据。因此,还需扩大样本量,进一步深入了解聚集素基因多态性对神经系统的作用机制,进而为脑卒中后血管性痴呆防治提供重要参考。

综上所述,聚集素基因 rs11136000 位点 GG 基因型、G 等位基因分布频率与脑卒中后血管性痴呆发生相关,进行聚集素基因检测可深入了解其基因型和等位基因频率的分布和表达情况,找到其基因多态性与脑卒中后血管性痴呆的内在联系,进而为早期发现和基因调控治疗提供了可能性和理论基础。

参 考 文 献

- [1] Goulay R, Mena RL, Hol EM, et al. From stroke to dementia: a comprehensive review exposing tight interactions between stroke and amyloid- β formation[J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(4): 601-614.
- [2] 张玉洁,陆洁,孟新玲,等. CLU 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研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(1): 15-22.
- [3] Srundek T, Gardener H, Dias SA, et al. Global vascular risk score and CAIDE dementia risk score predict cognitive function in the northern Manhattan study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(3): 1221-1231.
- [4] Wardlaw JM, Doubal F, Brown R, et al. Rates, risks and routes to reduce vascular dementia (R4vad), a UK-wide multicentre prospective observational cohort study of cognition after stroke: Protocol[J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6(1): 89-101.
- [5] 张钱林,鲁平,张杰文. 血清脂蛋白相关磷酸酶 A2 与缺血性脑卒中致血管性痴呆的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(15): 1171-1175.
- [6] Blumenau S, Foddiss M, Müller S, et al. Investigating APOE, APP-A β metabolism genes and Alzheimer's disease GWAS hits in brain small vessel ischemic disease[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7103.
- [7] 王凌雪,李双阳,梁岚,等. 脑卒中患者认知功能情况及血管性认知障碍的影响因素[J]. *临床神经病学杂志*, 2019, 32(5): 376-380.
- [8] Liu Y, Thalamuthu A, Mather KA, et al. Plasma lipidome is dysregulated in Alzheimer's disease and is associated with disease risk genes[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 344.
- [9] 陈艳,方新宇,汪也微,等. 中国汉族 FOS 基因 rs1063169 多态性与阿尔茨海默病的关联性研究[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(1): 47-51.
- [10] Macedo A, Gómez C, Rebelo M, et al. Risk variants in three alzheimer's disease genes show association with EEG endophenotypes[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 80(1): 209-223.
- [11] 周阳,王晨晨. 阿尔茨海默病遗传及信号通路研究进展[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(6): 994-1000.
- [12] Sun Y, Li Q, Liu W, et al. Relationship between fibrinogen level and its regulatory gene with Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(2): 300060520902578.
- [13] Ishunina TA, Bogolepova IN, Swaab DF. Increased neuronal nuclear and perikaryal size in the medial mamillary nucleus of vascular dementia and alzheimer's disease patients: relation to nuclear estrogen receptor α [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2019, 47(4/6): 274-280.
- [14] 束婷婷,潘晓东,何一然,等. 血管紧张素转换酶基因多态性与南京地区老年阿尔茨海默病人认知关系的研究[J]. *实用老年医学*, 2019, 33(7): 630-633.
- [15] Pathak GA, Barber RC, Phillips NR. Multionics investigation of hypertension and white matter hyperintensity as a source of vascular dementia or a comorbidity to alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2021, 18(2): 171-177.
- [16] 罗小蓉,倪伟,王浩宇,等. 血管紧张素转换酶 2 基因多态性与心血管疾病相关性研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3): 490-492, 封 3.
- [17] Qiong Z, Huang ZH, Wei L, et al. Correlations of serum cystatin C level and gene polymorphism with vascular cognitive impairment after acute cerebral infarction[J]. *Neurological Sciences*, 2019, 40(5): 1049-1054.
- [18] 汪明玉,张立辉,周浩,等. MTHFR C677T 基因多态性与脑小血管病认知功能障碍的相关性研究[J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14(11): 1095-1100.
- [19] Nakai T, Sakai D, Nakamura Y, et al. Association of NAT2 genetic polymorphism with the efficacy of Neurotrophin © for the enhancement of aggrecan gene expression in nucleus pulposus cells: a pilot study[J]. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1): 79.
- [20] De Andrade D, Basso RM, Magro AJ, et al. Evaluation of a new variant in the aggrecan gene potentially associated with chondrodysplastic dwarfism in Miniature horses[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15238.
- [21] 朱小泉,李小玲,胡才友,等. CLU 基因低频变异与晚发型阿尔茨海默病和轻度认知功能障碍遗传易感性研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(6): 627-630.
- [22] Lin Y, Lu L, Zhou M, et al. Association of CLU gene polymorphism with Parkinson's disease in the Chinese Han population[J]. *J Gene Med*, 2021, 23(2): e3302.
- [23] Aghajanzpour-Mir M, Amjadi-Moheb F, Dadkhah T, et al. Informative combination of CLU rs11136000, serum HDL levels, diabetes, and age as a new piece of puzzle-picture of predictive medicine for cognitive disorders[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(1): 1033-1041.
- [24] Balcar VJ, Zeman T, Janout V, et al. Single nucleotide polymorphism rs11136000 of CLU gene (clusterin, ApoJ) and the risk of Late-Onset alzheimer's disease in a central European population[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(2): 411-422.

(2021-10-09 收稿)