

CD33 rs3865444 多态性与红水河流域长寿人群 血脂水平的相关性

朱丽娜¹, 刘承武¹, 彭均华¹, 梁庆华², 陈宁园¹, 黄玲¹, 唐岚莹¹, 韦力嘉¹, 潘尚领¹

(1.广西医科大学病理生理学教研室, 2.广西壮族自治区江滨医院检验科, 广西壮族自治区南宁市 530021)

[关键词] CD33; 基因多态性; 血脂水平; 心脑血管危险因素

[摘要] 目的 探讨广西红水河流域长寿人群 CD33 rs3865444 多态性与血脂水平的相关性。方法 应用改良的多重高温连接酶检测反应技术(iMLDR)对该流域壮族长寿老人(长寿组, ≥ 90 岁, $n=645$)、非长寿老人(当地对照组, 60~77 岁, $n=674$)以及贺州非长寿家系(外地对照组, 60~77 岁, $n=662$)进行 CD33 rs3865444 多态性位点进行基因分型,并分析各基因型对体重指数、血压、空腹血糖及血脂指标等心血管危险因素的影响。结果 红水河流域女性 CD33 rs3865444 等位基因 A 频率及基因型(CA/AA)频率明显高于外地对照组,长寿组女性 CA/AA 基因型频率明显高于男性,而外地对照组女性 CA/AA 基因型频率则明显低于男性。长寿组男性 A 等位基因携带者 TC、LDLC 及载脂蛋白 B 水平明显高于非 A 等位基因携带者(P 均 <0.0001);当地对照组女性 A 等位基因携带者 HDLC 低于非 A 等位基因携带者,而外地对照组女性 A 等位基因携带者 HDLC 及载脂蛋白 A 则高于非 A 等位基因携带者。结论 CD33 rs3865444 多态性与血脂水平有一定的关系,但受性别及环境等因素的影响。A 等位基因在长寿女性中富集的意义有待进一步研究。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association study between CD33 rs3865444 polymorphism and lipid levels in the long-lived inhabitants residing in Guangxi Hongshuihe River Basin

ZHU Lina¹, LIU Chengwu¹, PENG Junhua¹, LIANG Qinghua², CHEN Ningyuan¹, HUANG Ling¹, TANG Lanying¹, WEI Lijia¹, PAN Shangling¹

(1. Department of Pathophysiology, Guangxi Medical University, 2. Laboratory Department, Jiangbin Hospital, Nanning, Guangxi 530021, China)

[KEY WORDS] CD33; gene polymorphism; serum lipid levels; cardiovascular risk

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the possible relationship between variant CD33 rs3865444 and serum lipid levels in long-lived population inhabiting along Hongshuihe River Basin in Guangxi province. **Methods** Genotyping of CD33 rs3865444 locus was performed by improved multi-temperature ligase detection reaction technique (iMLDR) for long-lived individuals (long-lived group, aged ≥ 90 years, $n=645$), non-long-lived elderly (local control group, aged 60~77 years, $n=674$) residing in Hongshuihe River Basin and non-long-lived elderly living in Hezhou (non-local control group, aged 60~77 years, $n=662$), a town about 600 km from Guangxi Honeshuihe. Association of CD33 rs3865444 genotypes with lipids was analyzed thereafter. **Results** The frequencies of A allele and its genotype (CA/AA) of females in Hongshuihe River Basin, both long-lived group and long control group, were significantly higher than those of non-local controls; CA/AA genotype of females was higher than that of males in the long-lived group, while this status was opposite between gender in the non-local controls. The levels of TC, LDLC and ApoB of A allele carriers in males in long-lived group were dramatically greater than those of non-A allele carriers ($P<0.0001$), while HDLC level of A carriers was lower than non-A carriers in females of local controls; by contrary, HDLC and ApoA levels of females were higher than those of non-A carriers in the non-local controls. **Conclusions** CD33 rs3865444 polymorphism correlates with lipid levels to some extent,

[收稿日期] 2018-07-31

[修回日期] 2018-11-01

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81360066, 81660241)

[作者简介] 朱丽娜, 硕士研究生, 研究方向为血脂异常的分子流行病学, E-mail 为 zhulina@stu.gxmu.edu.cn。通信作者潘尚领, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血脂异常的分子流行病学, E-mail 为 sl.pan.berkeley@gmail.com。

which is influenced by sex and other environmental factors. The enrichment of A allele of CD33 rs3865444 locus in the long-lived females needs further clarification.

细胞分化抗原 33 (cluster of differentiation 33, CD33) 基因位于人类染色体 19q13.33, 是阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 的易感基因之一^[1-3]。作为 I 型跨膜蛋白, CD33 介导细胞生长、分化、凋亡及相关细胞因子的分泌等多种过程, 在免疫应答和炎症等生命活动中发挥重要作用^[4]。CD33 rs3865444 是与 AD 密切相关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点之一^[5], 多项研究发现, CD33 rs3865444 的突变 A 等位基因是中国汉族人群的晚发型 AD 的高风险位点^[6-7]。

AD 是一种与年龄相关的认知障碍性疾病, 发病机制复杂。其中, 脂质代谢紊乱可能促进了 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 产生、聚集以及血管的淀粉样变, 加剧了 AD 的发生和发展^[8-9]。研究表明, 血清高脂肪和高胆固醇能增加患 AD 的风险; 在 AD 进行性加重期间, 脑内胆固醇水平显著增加; 高胆固醇饮食能增加动物脑内 $A\beta$ 的产生^[10-11], 而 $A\beta$ 沉淀是 AD 的病理特征。

目前, 关于 CD33 rs3865444 多态性对人群血脂水平的影响鲜见报道。由于 CD33 rs3865444 是与 AD 密切相关的 SNP 位点, 而血清中高脂肪、高胆固醇是 AD 发病的高危险因素, 因此我们推测, CD33 rs3865444 多态性位点可能与血清脂肪和胆固醇水平存在一定的相关性。本研究拟对广西红水河流域长寿人群 CD33 rs3865444 多态性进行研究, 分析其与心血管危险因素的相关性及其在该地区长寿中的作用。

1 资料和方法

1.1 研究对象

长寿组 645 例, 为广西红水河流域长寿人群, 年龄 ≥ 90 岁, 平均年龄 93.13 ± 3.22 岁, 其中男 213 例, 女 432 例; 当地对照组 674 例, 为广西红水河流域非长寿人群, 年龄 60~77 岁, 平均年龄 69.37 ± 7.39 岁, 其中男 276 例, 女 398 例; 贺州对照组 662 例, 为贺州南乡镇非长寿人群, 年龄 60~77 岁, 平均年龄 70.08 ± 6.69 岁, 其中男 283 例, 女 379 例。所有研究对象均为壮族, 随机抽取, 均居住于广西红水河流域 (巴马、东兰、凤山、都安等县) 或贺州市南乡镇的村屯, 所有研究家系均在当地居住 8 代以上, 遗传背景单纯, 研究对象身体健康状况良好, 无老年相关

性高血压、肝胆疾病、糖尿病等疾病, 意识清晰, 排除失语、失明、听觉障碍等无法配合检查的人群。本研究采用国际公认长寿家系选取标准: 长寿人群是指年龄 ≥ 90 岁长寿老人, 非长寿人群是指家族中 3 代以内无年龄 ≥ 90 岁的老人。

1.2 流行病学调查与血标本的采集

记录研究对象的姓名、年龄、性别、民族、既往史、个人史、家族史等, 测量身高、体质量、三围 (胸围、腰围、臀围), 计算体重指数 (body mass index, BMI), 并进行心、肺等脏器的常规检查。禁食 12 h 后次日清晨于坐位抽取肘静脉血 8 mL, 其中 4 mL 非抗凝血以 3000 r/min 离心 10 min, 分离血清用于血脂检测; 4 mL ACD 抗凝血采用经典的酚-氯仿法提取 DNA。

1.3 空腹血糖检测

在抽血现场取针头少量全血用微量血糖仪 (罗氏 ACCU-CHEK Active) 检测空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)。

1.4 血压检测

所有受检者静坐 15 min 后, 取坐位用统一校正的标准台式水银血压计测量左臂动脉血压 3 次, 取平均值, 记录收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 和舒张压 (diastolic blood pressure, DBP), 计算脉压 (pulse pressure, PP)。

1.5 血脂检测

采用酶法测定血清总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和甘油三酯 (triglyceride, TG); 酶联免疫法测定低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)。血脂检测全部在南宁市江滨医院检验科进行。

1.6 基因分型

采用 iMLDR 方法进行基因分型。反应体系: 10 $\times$ 连接缓冲液 1 μ L, 高温连接酶 0.25 μ L, 5' 连接引物混合液 (1 μ mol/L) 0.4 μ L, 3' 连接引物混合液 (2 μ mol/L) 0.4 μ L, 纯化后多重 PCR 产物 2 μ L, ddH₂O 6 μ L 混匀。连接程序: 38 cycles $\times$ (94 $^{\circ}$ C 1 min, 56 $^{\circ}$ C 4 min); 4 $^{\circ}$ C 维持。基因型判读: 取 0.5 μ L 稀释后的连接产物, 与 0.5 μ L Liz500 Size Standard, 9 μ L Hi-Di 混匀, 95 $^{\circ}$ C 变性 5 min 后上 ABI3730XL 测序仪。ABI3730XL 测序仪上收集的原始数据用 GeneMapper 4.1 (Applied Biosystems,

USA) 来分析。

1.7 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行处理和分析。拟合优度 χ^2 检验用于检验 Hardy-Weinberg 平衡;基因型频率用百分比表示,基因型和基因频率的比较采用 χ^2 检验;正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用协方差分析方法,以年龄、BMI 作为协变量,性别作为固定变量;偏态分布计量资料组间比较采用非参数检验进行统计,以中位数(四分位间距)即 $M(Q)$ 表示。双侧 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床资料比较

长寿组载脂蛋白 A 水平明显低于当地及外地对照组,其他指标包括 BMI、FPG、血压、血脂等与当地对照组无明显差异;当地对照组多项指标包括 SBP、PP、TG 及载脂蛋白 A 明显高于外地对照组(表 1)。

表 1. 一般临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical characteristics

项目	长寿组 (n=645)	当地对照组 (n=674)	外地对照组 (n=662)	F/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	93.13 $\pm$ 3.22	69.37 $\pm$ 7.39	70.08 $\pm$ 6.98	—	—
男/女(例)	213/432	276/398	283/379	—	—
BMI(kg/m ²)	17.93 $\pm$ 3.42	20.57 $\pm$ 2.83	20.52 $\pm$ 3.06	5.603	0.004
FPG(mmol/L)	5.34 $\pm$ 1.66	5.57 $\pm$ 0.86	5.63 $\pm$ 1.04	2.240	0.107
SBP(mmHg)	146 $\pm$ 20	147 $\pm$ 19	140 $\pm$ 19 ^{bd}	9.637	0.000
DBP(mmHg)	79 $\pm$ 15	81 $\pm$ 14	79 $\pm$ 12 ^c	2.802	0.061
PP(mmHg)	66 $\pm$ 16	66 $\pm$ 16	60 $\pm$ 14 ^{bc}	8.389	0.000
TC(mmol/L)	4.72 $\pm$ 0.89	5.07 $\pm$ 1.01	5.29 $\pm$ 0.99	1.143	0.319
TG(mmol/L)	1.01(0.52)	1.05(0.79)	0.95(0.52) ^{ad}	6.730	0.001
HDLc(mmol/L)	1.37 $\pm$ 0.33	1.50 $\pm$ 0.64	1.51 $\pm$ 0.33 ^c	3.329	0.036
LDLC(mmol/L)	2.90 $\pm$ 0.79	3.05 $\pm$ 0.87	3.34 $\pm$ 1.35	1.345	0.261
载脂蛋白 A(g/L)	1.34 $\pm$ 0.20	1.51 $\pm$ 0.16 ^b	1.44 $\pm$ 0.03 ^{bc}	15.041	0.000
载脂蛋白 B(g/L)	0.96 $\pm$ 0.19	1.01 $\pm$ 0.29	0.93 $\pm$ 0.37	0.371	0.690

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与长寿组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与当地对照组比较。

2.2 CD33 rs3865444 基因型、等位基因频率分布

三组人群中野生纯合基因型 CC 为主要基因型,由于各组人群的 AA 基因型例数太少,故将其与杂合 CA 基因型合为一组为突变基因型(CA/AA)。总体人群的基因型及等位基因频率分布均无统计学差异。性别分层后显示,总体人群及三组间的男性基因型频率及等位基因频率无差异,而长寿组及当地对照组女性等位基因 A 频率及其基因型频率明显高于外地对照组。组内性别分层显示,长寿组女性等位基因 A 频率及其基因型频率明显高于男性;而外地对照组女性等位基因 A 频率及其基因型频率则明显低于男性(表 2)。

2.3 CD33 rs3865444 基因多态性对血脂水平的影响

总体上,长寿组和当地对照组 A 等位基因携带者的 TG 水平明显低于非 A 等位基因携带者($P < 0.05$), rs3865444 基因型对其他血脂指标的影响在三组间无明显差异(表 3)。然而,性别分层后,长寿组男性 A 等位基因携带者 TC、LDLC 及载脂蛋白 B 水平明显高于非 A 等位基因携带者(P 均 < 0.0001),当地对照组女性 A 等位基因携带者 HDLC 低于非 A 等位基因携带者,外地对照组女性 A 等位基因携带者 HDLC、载脂蛋白 A 水平则高于非 A 等位基因携带者(表 4)。

表 2. 各组 CD33 rs3865444 的基因型及等位基因频率比较

Table 2. Comparison of the CD33 rs3865444 genotype and allele frequency in each group

分组	例数	基因型[例(%)]		等位基因[例(%)]	
		CC	CA/AA	C	A
总人群	1981				
长寿组	645	467(72.4)	178(27.6)	1082(83.9)	208(16.1)
当地对照组	674	482(71.5)	192(28.5)	1143(84.8)	205(15.2)
外地对照组	662	499(75.4)	163(24.6)	1143(86.3)	181(13.7)
χ^2	—	2.768		3.160	
P	—	0.251		0.206	
男性	772				
长寿组	213	165(77.5)	48(22.5)	372(87.3)	54(12.7)
当地对照组	276	202(73.2)	74(26.8)	473(85.7)	79(14.3)
外地对照组	283	200(70.7)	83(29.3)	477(84.3)	89(15.7)
χ^2	—	2.890		1.838	
P	—	0.236		0.399	
女性	1209				
长寿组	432	302(69.9)	130(30.1)	710(82.2)	154(17.8)
当地对照组	398	280(70.4)	118(29.6)	670(84.2)	126(15.8)
外地对照组	379	299(78.9) ^a	80(21.1)	666(87.9) ^a	92(12.1)
χ^2	—	10.146		10.211	
P	—	0.006		0.006	
总人群	1981				
男	772	567(73.4)	205(26.6)	1322(85.6)	222(14.4)
女	1209	881(72.9)	328(27.1)	2046(84.6)	372(15.4)
χ^2	—	0.079		0.749	
P	—	0.778		0.387	
长寿组	645				
男	213	165(77.5)	48(22.5)	372(87.3)	54(12.7)
女	432	302(69.9)	130(30.1)	710(82.2)	154(17.8)
χ^2	—	4.078		5.591	
P	—	0.043		0.018	
当地对照组	674				
男	276	202(73.2)	74(26.8)	473(85.7)	79(14.3)
女	398	280(70.4)	118(29.6)	670(84.2)	126(15.8)
χ^2	—	0.644		0.582	
P	—	0.422		0.445	
外地对照组	662				
男	283	200(70.7)	83(29.3)	477(84.3)	89(15.7)
女	379	299(78.9)	80(21.1)	666(87.9)	92(12.1)
χ^2	—	5.899		3.533	
P	—	0.015		0.060	

^a 为 $P<0.01$, 与长寿组同性别、同基因型和同等位基因比较。

表 3. CD33 rs3865444 多态性对血脂水平的影响

Table 3. Effect of CD33 rs3865444 genotype on lipid levels in different groups

分组	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDLc (mmol/L)	LDLc (mmol/L)	载脂蛋白 A (g/L)	载脂蛋白 B (g/L)
总人群	1981						
CC	1448	5.04±1.02	1.01(0.62)	1.47±0.49	3.08±0.86	1.37±0.19	0.97±0.32
CA/AA	533	5.00±0.92	0.98(0.56)	1.46±0.39	3.15±1.44	1.37±0.18	0.97±0.20
F	—	0.203	0.035	0.409	2.867	0.396	0.387
P	—	0.652	0.851	0.523	0.091	0.529	0.534
长寿组	645						
CC	467	4.70±0.89	1.01(0.48)	1.38±0.33	2.88±0.79	1.34±0.20	0.95±0.18
CA/AA	178	4.77±0.91	0.99(0.61)	1.36±0.32	2.96±0.78	1.34±0.17	0.98±0.19
F	—	1.260	4.687	0.411	1.786	0.028	3.118
P	—	0.262	0.031	0.522	0.182	0.868	0.078
当地对照组	674						
CC	482	5.09±1.04	1.07(0.90)	1.51±0.70	3.03±0.86	1.52±0.16	1.01±0.30
CA/AA	192	5.02±0.95	0.98(0.68)	1.49±0.45	3.08±0.89	1.51±0.17	1.02±0.24
F	—	0.450	3.880	0.270	0.565	0.149	0.405
P	—	0.502	0.049	0.604	0.452	0.699	0.525
外地对照组	662						
CC	499	5.31±1.03	0.98(0.68)	1.51±0.33	3.31±0.89	1.24±0.03	0.94±0.41
CA/AA	163	5.22±0.83	0.97(0.50)	1.52±0.36	3.45±2.24	1.24±0.04	0.91±0.14
F	—	0.798	0.090	0.125	1.596	1.021	0.705
P	—	0.372	0.764	0.724	0.207	0.313	0.402

3 讨 论

CD33 rs3865444 多态性的突变 A 等位基因已经在两个白种人群的全基因组分析中被认为是保护性等位基因,在北美和韩国人中也得到重复^[3,12-13]。相比之下,该等位基因在中国汉族人群中似乎是危险因素,Deng 等^[6]和 Tan 等^[7]的研究显示该等位基因与晚发型 AD 有关。本研究总体人群 CD33 rs3865444 位点 A 等位基因频率为 15%。结合国内外多项研究结果发现,该频率分布与世界总体人群(21%)、东亚人群(19%)、南亚人群(16%)的结果相似,而与非洲人群(5%)、美洲人群(48%)、欧洲人群(31%)的结果则明显不同,一般来说,西方人群的突变 A 等位基因频率远高于东方人群^[2]。该现象出现的原因可能是遗传背景、环境因素、生活方式、饮食习惯等多因素对其长期的选择有关。

本研究中,CD33 rs3865444 基因型和等位基因频率在三组人群组间的多态性分布并无显著差异,但性别分层以后,红水河女性人群(包括长寿组及

当地对照组)A 等位基因及其基因型频率(CA/AA)明显高于外地对照组。而在长寿组内,女性 A 等位基因及其基因型频率明显高于男性;相反,外地对照组女性 A 等位基因及其基因型频率则明显低于男性。如果等位基因 A 为有利变异,则其在长寿女性中的富集容易被理解;若为不利变异,其富集的意义不甚明朗。

分析 CD33 rs3865444 多态性与血脂的相关性发现,A 等位基因携带者对血脂的影响体现了明显的性别差异,表现在长寿组男性 A 等位基因携带者 TC、LDLC 及载脂蛋白 B 水平明显高于非 A 等位基因携带者,而对长寿组女性的血脂水平几无影响,与该变异在长寿组女性中的富集似乎不甚一致。值得注意的是,该变异与当地对照组女性的低 HDLC 有关。目前一般还认为,LDLC 和 HDLC 分别属于不利及有利胆固醇,故长寿组男性 A 等位基因携带者 LDLc 的升高及对照组女性 A 等位基因携带者 HDLC 下降均可能易发动脉粥样硬化、AD 等衰老相关性疾病而称为生存的不利因素。从这个层面似乎就比较好解释该变异在长寿组女性中的富

表 4. 性别分层后 CD33 rs3865444 多态性对血脂水平的影响

Table 4. Effect of CD33 rs3865444 genotype on lipid levels in different groups stratified by gender

分组		例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDLc (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	载脂蛋白 A (g/L)	载脂蛋白 B (g/L)
总人群		1981						
男性	CC	567	4.81±1.00	0.95(0.57)	1.47±0.63	2.91±0.89	1.36±0.20	0.914±0.21
	CA/AA	205	4.94±0.83	0.93(0.49)	1.47±0.41	3.23±2.05	1.36±0.19	0.95±0.19
	F	—	1.313	0.520	0.083	8.193	0.307	2.559
	P	—	0.252	0.471	0.773	0.004	0.580	0.110
女性	CC	881	5.18±1.01	1.05(0.68)	1.47±0.37	3.19±0.83	1.37±0.18	1.00±0.37
	CA/AA	328	5.04±0.97	1.02(0.64)	1.45±0.38	3.10±0.86	1.38±0.18	0.99±0.20
	F	—	2.217	0.028	1.288	0.751	1.160	0.012
	P	—	0.145	0.868	0.257	0.386	0.282	0.914
长寿组		645						
男性	CC	165	4.40±0.81	0.98(0.48)	1.35±0.36	2.66±0.76	1.29±0.23	0.89±0.14
	CA/AA	48	4.99±0.82	0.95(0.48)	1.38±0.19	3.20±0.74	1.32±0.13	1.00±0.19
	F	—	20.765	0.087	3.601	14.007	2.965	15.079
	P	—	0.000	0.768	0.059	0.000	0.087	0.000
女性	CC	302	4.86±0.89	1.02(0.61)	1.39±0.32	3.00±0.78	1.37±0.18	0.98±0.20
	CA/AA	130	4.69±0.93	1.02(0.81)	1.36±0.36	2.87±0.79	1.35±0.19	0.97±0.19
	F	—	2.423	3.218	1.525	1.729	0.559	0.084
	P	—	0.120	0.074	0.218	0.189	0.455	0.773
当地对照组		674						
男性	CC	202	4.88±0.97	1.05(0.86)	1.52±0.94	2.86±0.87	1.53±0.15	0.96±0.28
	CA/AA	74	4.90±0.92	1.01(0.72)	1.60±0.52	2.86±0.80	1.52±0.19	0.98±0.23
	F	—	0.001	0.951	0.499	0.008	0.070	0.226
	P	—	0.971	0.330	0.480	0.927	0.791	0.635
女性	CC	280	5.24±1.07	1.12(0.78)	1.50±0.45	3.16±0.83	1.51±0.16	1.04±0.32
	CA/AA	118	5.10±0.96	0.92(0.71)	1.42±0.39	3.22±0.92	1.50±0.17	1.04±0.24
	F	—	1.090	3.246	4.615	0.721	0.017	0.121
	P	—	0.297	0.072	0.032	0.396	0.897	0.728
外地对照组		662						
男性	CC	200	5.08±1.06	0.87(0.42)	1.51±0.32	3.14±0.96	1.24±0.04	0.88±0.15
	CA/AA	83	4.95±0.76	0.92(0.47)	1.42±0.35	0.59±3.05	1.23±0.04	0.89±0.12
	F	—	0.932	1.314	3.552	3.140	4.843	0.019
	P	—	0.335	0.253	0.061	0.066	0.029	0.891
女性	CC	299	5.46±0.99	1.07(0.56)	1.51±0.33	3.42±0.81	1.24±0.03	0.98±0.52
	CA/AA	80	5.51±0.81	1.04(0.56)	1.63±0.34	3.32±0.79	1.25±0.02	0.94±0.15
	F	—	0.318	0.269	7.686	0.646	5.615	0.414
	P	—	0.573	0.604	0.006	0.422	0.018	0.520

集及其对该亚组长寿潜在的有利影响。

本研究设置了一个外地对照组,选择的群体为贺州南乡镇的普通壮族老年人。90%壮族人群聚居于桂西北及桂中地区,余者零星分布于其他地区。

贺州南乡镇离巴马红水河一带约 600 km,是桂东北一个壮族小镇,人口约 5 万,这在以汉族为主的桂东北来说,显得有些突兀。据历史人类学及分子人类学考证,该地壮族的主要分子人类学标记与红水河

流域的壮族类似,为宋代壮族先民造反、抵抗朝廷平叛,在岭南山脉一代“戍边”的士兵驻扎繁衍至今而形成^[14-15]。之所以选取该群体为外地对照组,是基于其遗传背景与红水河流域的壮族相同,但地理环境迥异的特点,以了解环境因素对血脂及长寿的影响。在本研究中,贺州对照组女性 A 等位基因携带者 HDLC、载脂蛋白 A 水平高于非 A 等位基因携带者,表现出与红水河流域的差异。综上所述,CD33 rs3865444 的多态性在长寿组和对照组中有一定的差异,主要表现在衍生的 A 等位基因在红水河流域女性中的富集,该变异对血脂的影响主要是与长寿组男性的 LDLC 升高及对照组 HDLC 下降相关,部分解释了该地女性长寿的遗传学背景。然而,长寿是一个很复杂的表型,受遗传学及环境、饮食、生活方式等的共同影响。因此,进一步对其他基因及环境因素的综合分析,才有望了解红水河流域长寿之谜。

衰老和长寿是一个较为特殊和复杂的表型,长寿组和贺州对照组不同性别不同基因型表现出的类似差异使我们联想到不仅因遗传变异和性别差异,环境因素、饮食习惯和生活方式的单一或交互作用也有一定关系,因此,我们要加大多样本、多途径的研究,或与其他基因、环境等多种因素进行交叉关联分析,才有可能较好地揭示该地区长寿的遗传学谜底。

[参考文献]

- [1] Jiang T, Yu J T, Hu N, et al. CD33 in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(1): 529-535.
- [2] Schwarz F, Springer SA, Altheide TK, et al. Human-specific derived alleles of CD33 and other genes protect against postreproductive cognitive decline[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(1): 74-79.
- [3] Mao YF, Guo ZY, Pu JL, et al. Association of CD33 and MS4A cluster variants with Alzheimer's disease in East Asian Populations[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 609: 235-239.
- [4] Mcmillan S, Crocker P. CD33-related sialic-acid-binding immunoglobulin-like lectins in health and disease[J]. *Carbohydr Res*, 2008, 343(12): 2050-2056.
- [5] Walker DG, Whetzel A, Serrano G, et al. Association of CD33 polymorphism rs3865444 with Alzheimer's disease pathology and CD33 expression in human cerebral cortex[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(2): 571-582.
- [6] Deng YL, Liu LH, Wang Y, et al. The prevalence of CD33 and MS4A6A variant in Chinese Han population with Alzheimer's disease [J]. *Hum Genet*, 2012, 131(7): 1245-1249.
- [7] Tan L, Yu JT, Zhang W, et al. Association of GWAS-linked loci with late-onset Alzheimer's disease in a northern Han Chinese population[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(5): 546-553.
- [8] Lesser GT, Haroutunian V, Purohit DP, et al. Serum lipids are related to Alzheimer's pathology in nursing home residents[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 27(1): 42-49.
- [9] Proitsi P, Lupton MK, Velayudhan L, et al. Genetic predisposition to increased blood cholesterol and triglyceride lipid levels and risk of Alzheimer disease: A mendelian randomization analysis[J]. *PLoS Med*, 2014, 11(9): e1001713.
- [10] Jin P, Pan Y, Pan Z, et al. Alzheimer-like brain metabolic and structural features in cholesterol-fed rabbit detected by magnetic resonance imaging[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 61.
- [11] Liu Q, An Y, Ma W, et al. High cholesterol diet results in elevated amyloid β and oxysterols in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1235-1240.
- [12] Li X, Shen N, Zhang S, et al. CD33 rs3865444 polymorphism contributes to Alzheimer's disease susceptibility in Chinese, European, and North American populations[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(1): 414-421.
- [13] Chung SJ, Lee JH, Kim SY, et al. Association of GWAS top hits with late-onset Alzheimer disease in Korean population[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2013, 27(3): 250-257.
- [14] Jing C, Hui LI, Qin ZD, et al. Y-chromosome genotyping and genetic structure of Zhuang populations[J]. *Acta Genetica Sinica*, 2006, 33(12): 1060-1072.
- [15] Gan RJ, Pan SL, Mustavich LF, et al. Pinghua population as an exception of Han Chinese's coherent genetic structure [J]. *J Hum Genet*, 2008, 53(4): 303-313.

(此文编辑 文玉珊)