

趋化因子受体 5 Δ32 突变在中国 20 个民族群体中的分布*

陶玉芬, 史磊, 姚宇峰, 史荔, 刘舒媛**

(中国医学科学院 & 北京协和医学院 医学生物学研究所, 云南 昆明 650118)

[摘 要] 目的: 探讨趋化因子受体 5(*CCR5*)Δ32 突变在中国 20 个民族群体中的扩散特征。方法: 选取中国 20 个不同民族共计 2 788 例健康无关个体, 抽取外周静脉血提取基因组 DNA, 采用 PCR 检测 *CCR5*Δ32 突变(结果进行测序验证), 分析 *CCR5*Δ32 突变在中国 20 个民族群体中的分布情况, 了解 *CCR5* Δ32 突变在中国人群中的扩散特征。结果: 鄂温克族、回族(宁夏)、塔吉克族中各检测到 1 例 *CCR5* Δ32 基因突变杂合子(rs333 wt/mt), *CCR5* Δ32 突变的频率分别为 1. 25%、0. 68% 及 1. 11%; 在云南汉族群体中检测到 2 例 *CCR5* Δ32 基因突变杂合子(rs333 wt/mt), *CCR5* Δ32 突变的频率为 0. 04%; 其余群体中均未检测到 *CCR5* Δ32 基因突变。结论: *CCR5* Δ32 基因突变在北方群体分布较多, 符合“北高南低”的趋势。

[关键词] 基因频率; 趋化因子受体 5; 民族; 群体; 基因突变; Δ32 突变

[中图分类号] R329. 2⁺⁴ [文献标识码] A [文章编号] 2096-8388(2020)05-0520-06

DOI:10. 19367/j. cnki. 2096-8388. 2020. 05. 004

Distributions of *CCR5* Δ32 Mutation in 20 Ethnic Groups in China

TAO Yufen, SHI Lei, YAO Yufeng, SHI Li, LIU Shuyuan

(Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences& Peking Union Medical College, Kunming 650118, Yunnan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the diffusion characteristics of *CCR5* Δ32 mutation in 20 ethnic groups in China. Methods: 2 788 healthy individuals of 20 different ethnic groups in China were selected, and genomic DNA from peripheral venous blood was extracted. The distribution of *CCR5* Δ32 mutation in 20 ethnic groups in China was analyzed by PCR detection (the results were verified by sequencing), and the diffusion characteristics of *CCR5* Δ32 mutation in Chinese population were understood. Results: A case of heterozygous mutation of *CCR5* Δ32 gene (rs333 wt/mt) was detected in Ewenki, Hui (Ningxia) and Tajik. *CCR5* Δ32 mutation frequencies were 1. 25%, 0. 68% and 1. 11%, respectively. The mutation heterozygote (rs333wt/mt) of *CCR5* Δ32 gene was detected in 2 cases in Han population of Yunnan, and the frequency of mutation was 0. 04%. *CCR5* Δ32 mutations were not detected in the rest of the population. Conclusion: *CCR5* Δ32 gene mutation is more distributed in the northern population, which accords with the trend of "north is high and south is low".

[Key words] gene frequency; chemokine receptor 5 (*CCR5*); nationality; population; gene mutation; Δ32 mutation

趋化因子受体 5(chemokine receptor 5, *CCR5*) 是一种 G 蛋白偶联受体^[1], *CCR5* 主要表达于巨噬细胞、单核细胞、记忆性 T 细胞和树突状细胞表面, 其在病原感染后调节免疫细胞的激活和迁移中

*[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(31401063)
** 通信作者 E-mail: liushuyuan@imbcams. com. cn

起到了重要的作用^[2]。研究发现,CCR5 是人和猴免疫缺陷病毒(human and simian immunodeficiency virus, HIV and SIV)的主要辅助性受体之一,CCR5 基因位于人染色体 3q21.3。迄今为止,在 CCR5 基因上发现了大约 96 种突变^[3],其中以 CCR5 Δ32 突变的研究最为广泛。CCR5 Δ32(即 rs333)是指 CCR5 基因编码区第 185 位氨基酸密码子之后(554nt-585nt)发生了 32 个碱基的缺失,导致开放读码框(open reading frame, ORF)错位,造成了翻译的提前终止,在细胞膜表面产生截短的、无功能的穿膜蛋白,从而使的 HIV-1 的包膜蛋白 gp-120 不能与 CCR5 有效结合,从而阻止了 HIV-1 进入细胞^[4]。携带 CCR5 Δ32 突变纯合子的个体对 HIV-1 感染有明显的抵抗性,携带 CCR5 Δ32 杂合子个体也表现出明显的获得性免疫缺陷综合症(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)进程减慢^[5]。有研究报道,通过移植携带 CCR5 Δ32 突变纯合子的造血干细胞后,先后有 2 例 AIDS 患者体内的 HIV 病毒清除^[6],另外也有使用 CCR5 拮抗剂如 Maraviroc 对 AIDS 进行治疗的方案,可见,CCR5 已成为治疗 AIDS 研究的最佳靶点之一。在全世界范围内 CCR5 Δ32 突变的分布具有明显的地理特征,不同群体中的分布频率差异很大:在非洲、美洲印第安人、东亚人及南亚人中频率极低或者缺乏,欧洲人群 CCR5 Δ32 突变的平均频率为 10%,呈现出由北到南逐渐降低的趋势^[7]。本文旨在观察 CCR5 Δ32 突变在中国 20 个不同民族群体中的分布情况,了解 CCR5 Δ32 突变在中国人群中的扩散特征。

1 对象与方法

1.1 研究对象

根据“知情同意”的原则,纳入中国 20 个不同民族群体,共计 2 788 例健康无关个体作为研究对象(表 1),所有研究对象自述 3 代之内均来自同一民族群体,年龄 30 ~ 75 岁。

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取 采集研究对象外周静脉血 2 mL, EDTA 抗凝,用 AxyPrep 血基因 DNA 组试剂盒(Axygen, 中国)提取基因组 DNA,并用超微量紫外分光光度计(ND-2000, 美国 ThermoFisher 公司)检测 DNA 的浓度和纯度。

1.2.2 CCR5 Δ32 等位基因检测 参考文献设计

CCR5 Δ32 等位基因的扩增引物:正向引物为 5'-CTCGGATCCACCAGATCTCAAAAAGAAGGTCT-3', 反向引物为 5'-CTCGTGCACATGATGTGTAAGATA-AGCCTCAC-3'(引物由 Invitrogen 公司合成)。10 μL PCR 扩增反应体系包含 2 × PrimeSTAR MAX Premix (TaKaRa, 大连) 1 μL、20 ng 基因组 DNA 及每条引物 10 pmol/L。PCR 扩增条件:98 °C 预变性 5 min, 98 °C 变性 10 s、55 °C 退火 5 s、72 °C 延伸 5 s、35 个循环;72 °C 延伸 5 min。PCR 产物经 2.5% 琼脂糖凝胶电泳,溴化乙啶染色,紫外凝胶电泳成像系统成像并分析结果。根据 PCR 产物的大小和 NCBI 中报道的 CCR5 基因的序列,检测个体的基因型判定:野生型纯合子(rs333 wt/wt)为一条 242 bp 的片段、突变型纯合子(rs333 mt/mt)为一条 210 bp 的片段、杂合子(rs333 wt/mt)包括 242 bp 和 210 bp 的 2 条片段。对研究对象的 CCR5 Δ32 (rs333-mt)等位基因进行计数,并计算各群体 CCR5 Δ32 突变的频率。

1.2.3 CCR5 Δ32 等位基因的测序验证 PCR 产物分别使用 QIAquick PCR Purification Kit (Qia-gen, 德国)PCR 产物纯化回收试剂盒对 CCR5 Δ32 等位基因的 PCR 产物进行纯化回收,并以 PCR 引物(F: 5'-CTCGGATCCACCAGATCTCAAAAAGAAGGTCT-3')作为测序引物,使用 BigDye V3.1 (ABI, 美国)测序试剂盒进行测序反应,并在 ABI3730 测序仪上进行序列测定。测序结果用 DNASTAR 软件的 Clustal W 模块进行序列比对,参考序列为 GRCh38. p12 (NC_000003. 12)。

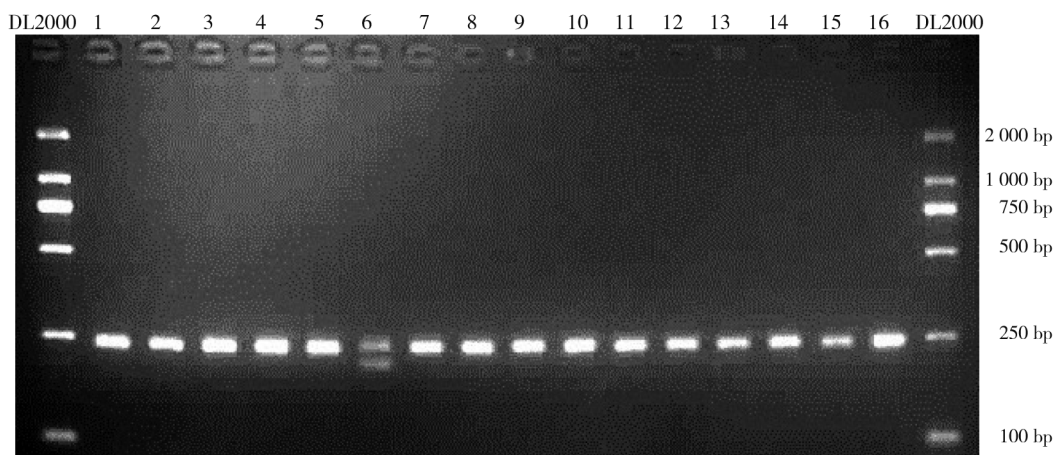
2 结果

2.1 CCR5 Δ32 等位基因的 PCR 产物电泳

2.5% 琼脂糖凝胶电泳结果显示(见图 1),野生型纯合子(rs333 wt/wt)为一条 242 bp 的片段、杂合子(rs333 wt/mt)为 242 bp 和 210 bp 的 2 条片段,本研究中未检测到突变纯合子(rs333 mt/mt)。

2.2 CCR5 Δ32 等位基因的测序验证

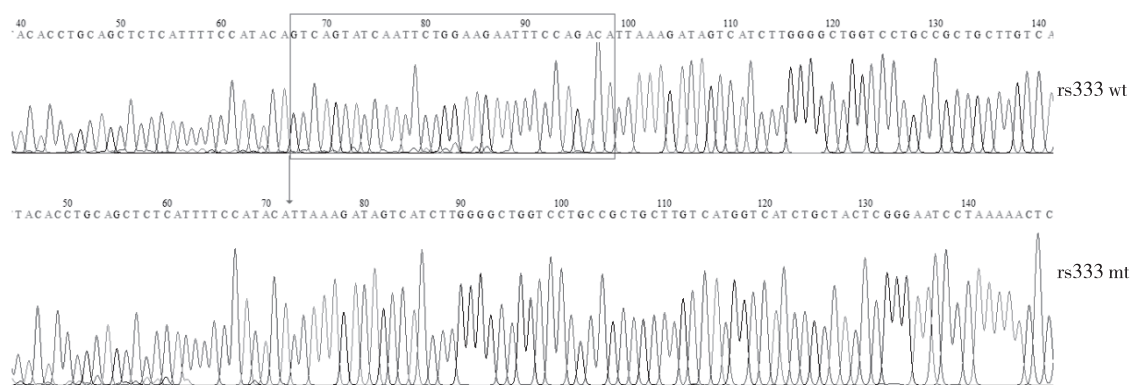
分别将等位基因 rs333-wt 和 rs333-mt 进行测序验证(见图 2),测序结果用 DNASTAR 软件的 Clustal W 模块进行序列比对,发现 rs333-mt 等位基因与 rs333-wt 等位基因相比缺失了 32 个核苷酸,缺失序列为 GTCAGTATCAATTCTGGAAGAATT TCCAGACA。



注:DL2000 为 DNA 分子标记,第 6 泳道为杂合子(rs333 wt/mt),其余泳道为野生型纯合子(rs333 wt/wt)的 PCR 扩增产物。

图 1 *CCR5* Δ32 等位基因的 PCR 产物进行 2.5% 琼脂糖电泳结果

Fig. 1 Results of 2.5% agarose gel electrophoresis on PCR products of *CCR5* Δ32 alleles



注:rs333wt 为野生型等位基因,rs333 mt 为突变等位基因。

图 2 *CCR5* Δ32(rs333) 等位基因测序结果

Fig. 2 Sequencing results of *CCR5* Δ32 (rs333) allele

2.3 中国 20 个不同民族 *CCR5*Δ32 基因突变

检测中国 20 个不同民族共计 2 788 个健康个体的 *CCR5* Δ32 基因突变情况。结果发现,在鄂温克族检测到 1 例 *CCR5* Δ32 基因突变杂合子(rs333 wt/mt),*CCR5* Δ32 突变频率为 1.25%;回族(宁夏)检测到 1 例 *CCR5* Δ32 基因突变杂合子(rs333 wt/mt),*CCR5* Δ32 突变频率为 0.68%;塔吉克族检测到 1 例 *CCR5* Δ32 基因突变杂合子(rs333 wt/mt),*CCR5* Δ32 突变频率为 1.11%;云南汉族人群中检测到 2 例 *CCR5* Δ32 基因突变杂合子(rs333 wt/mt),*CCR5* Δ32 突变频率为 0.04%;其余群体中均未检测到 *CCR5* Δ32 基因突变。见表 1。

3 讨论

CCR5 是主要表达于巨噬细胞、单核细胞、记

忆性 T 细胞和树突状细胞表面的一种跨膜 G 蛋白偶联受体,与其结合的配体为人巨噬细胞炎性蛋白-1 (macrophage inflammatory protein-1α and 1β, MIP-1α, MIP-1β),调节激活正常 T 细胞表达和分泌的细胞因子(regulated on activation normal T cell expressed and secreted factor, RANTES),单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1, MCP-2, MCP-3 and MCP-4) [8],*CCR5* 在病原感染后诱导炎性细胞活化、驱化、增殖和免疫调节中起到了重要的作用 [2]。

本研究对中国 20 个不同民族群体的 2 788 例健康个体进行了 *CCR5* Δ32 突变检测,观察 *CCR5* Δ32 突变在中国不同地区人群中的分布情况,有助于了解该基因位点在人群中的分布扩散。结果显示,在鄂温克族 *CCR5* Δ32 突变频率为 1.25%、回族(宁夏) *CCR5* Δ32 突变频率为 0.68%、塔吉克族

表 1 2 788 例研究群体及 *CCR5* Δ32 突变情况
Tab.1 2 788 study groups and *CCR5* Δ32 mutations

序号	民族	样本数	<i>CCR5</i> Δ32 突变[<i>n</i> (%)]	采样地点
1	藏族(西藏)	57	0(0.00)	西藏自治区拉萨市
2	藏族(青海)	46	0(0.00)	青海贵南县森多斯内村
3	藏族(云南)	48	0(0.00)	云南省中甸县
4	阿昌	93	0(0.00)	云南省德宏州潞西市
5	景颇族	18	0(0.00)	云南省德宏州潞西县
6	德宏边境地区群体	233	0(0.00)	云南省德宏州瑞丽市
7	汉族(云南)	1 389	2(0.04)	云南省昆明市
8	彝族(云南)	190	0(0.00)	云南省石林县
9	布朗族克木人	130	0(0.00)	西双版纳勐腊县
10	蒙古族(云南通海)	106	0(0.00)	云南省玉溪地区通海县
11	京族	93	0(0.00)	广西东兴市
12	塔吉克族	45	1(1.11)	新疆塔什库尔干县
13	撒拉族	53	0(0.00)	青海省循化县
14	裕固族	33	0(0.00)	甘肃省肃南县
15	回族(宁夏)	73	1(0.68)	宁夏回族自治区同心县
16	蒙古族	49	0(0.00)	内蒙古包头市达茂旗
17	达斡尔族	37	0(0.00)	内蒙古红彦达斡尔自治乡
18	鄂温克族	40	1(1.25)	黑龙江省讷河
19	鄂伦春族	38	0(0.00)	内蒙古阿里河鄂伦春自治县
20	赫哲族	17	0(0.00)	黑龙江省同江县

CCR5 Δ32 突变频率为 1.11%、云南汉族 *CCR5* Δ32 突变频率为 0.04%，其余群体中 *CCR5* Δ32 突变频率为 0.00%。本研究结果与已报道的中国不同民族群体的 *CCR5* Δ32 突变频率一致：喀什地区维吾尔族 *CCR5* Δ32 频率为 3.48 %^[9]，新疆伊犁地区维吾尔族 HIV 感染高危人群为 4.47%^[10]，蒙古族为 1.12 %^[11]；而中国南方的民族群体 *CCR5* Δ32 突变频率却很低，德宏地区傣族和景颇族^[12]、广西壮族^[13]、深圳汉族^[9]等 *CCR5* Δ32 频率均为 0%，四川彝族为 0.84%^[14]。研究显示，除人类外未发现其他非人灵长类动物存在 *CCR5* Δ32 突变^[15]，这表明 *CCR5* Δ32 是进化过程中的新发突变。在全世界范围内 *CCR5* Δ32 突变的分布具有明显的地理分布特征，在欧洲群体中，*CCR5* Δ32 的频率呈现出由北到南逐渐降低的趋势：欧洲北部阿什肯纳犹太人（Ashkenazi Jews）的 *CCR5*Δ32 频率高达 20.93%^[16]，另外，俄罗斯的 Ugro-Finnic 人群的 *CCR5* Δ32 频率也很高（15% ~ 18%）^[17]，在欧洲中部的一些国家则频率开始下降，西班牙北部人群频率为 8.16%、斯洛文尼亚为 8.7%、克罗地亚为 7.1%，而欧洲南部 *CCR5* Δ32 频率相对较低（2% ~ 5%）^[17]。对亚洲人群的研究发现，亚洲人群 *CCR5* Δ32 的突变频率很低，泰国人群^[18]、印度

北部人群^[19]都未检测到 *CCR5* Δ32 突变。在非洲、美洲印地安人中 *CCR5* Δ32 突变的频率也极低或者缺乏^[7]。关于 *CCR5* Δ32 突变的起源和蔓延最经典的是维京假说认为 *CCR5* Δ32 出现于公元 1000 – 1200 年前斯堪的纳维亚，向北传入冰岛，向南传入中欧和南欧，向东传入俄罗斯。中国的汉族群体和南方地区的各民族的 *CCR5* Δ32 突变频率很低，但北方的一些群体如维吾尔族等却有相对高的 *CCR5* Δ32 突变频率。前期对不同人群遗传结构的研究显示，中国南北民族群体之间具有显著的遗传差异，新疆维吾尔族（阿尔泰语系，突厥语族）、塔吉克族（印欧语系，伊朗语族）等西北人群是由东亚人与迁徙而来的高加索人混合而成^[20–21]，遗传结构分析显示维吾尔族人群有 30% ~ 55% 的欧洲人遗传成分^[22]，鄂温克族（阿尔泰语系、满–通古斯语族）和回族（汉藏语系、汉语族）也是典型的北方群体，可能这些群体的 *CCR5* Δ32 突变是来源于欧洲，因此基因频率由北向南逐渐降低。另外，对汉族人群 *HLA* 基因多样性的研究发现，云南汉族群体介于北方群体和南方之间，因此云南汉族群体遗传结构兼具了南北方的特征^[23]。另外，关于 *CCR5* Δ32 突变的起源和频率有选择压力假说认为，*CCR5* Δ32 突变起源于约 800 年前，经

过一个很强的古老选择压力而被保留下来,这一选择作用可能为黑死病(鼠疫)。在公元 1346 - 1352 年间,欧洲爆发了广泛的黑死病,这场黑死病造成了欧洲 2 500 万人死亡,这种选择压力导致了欧洲人的后裔中 *CCR5* 基因发生了遗传漂变(欧洲人群 *CCR5* $\Delta 32$ 突变平均频率为 10%)^[7,24]。也有学者提出,天花病毒对人群也具有较强的选择作用导致欧洲后裔 *CCR5* $\Delta 32$ 突变频率的升高。中国不同地区的人群除遗传背景差异之外,南北方不同的病原选择压力也是造成南北方基因突变频率差异的原因。

研究发现 *CCR5* 与多种病原体的感染与关联,如 HIV、痘病毒(poxvirus)^[25]、流感病毒(influenza)^[26]、巨细胞病毒(cytomegalovirus)^[27]、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)^[28]、西尼罗河病毒(Nile virus)^[29]以及蜱媒脑炎病毒(tickborne encephalitis virus)^[30]等。*CCR5* 基因变异也与许多病原感染的易感性相关,如 HIV 感染、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染^[31]、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染、结核杆菌(tuberculosis)感染^[32]等。其中 *CCR5* 在 HIV 感染及其在艾滋病进程中作用的研究最为广泛。研究发现,*CCR5* 是 HIV-1 入侵集体细胞的主要辅助受体之一,*CCR5* 的 N-端和胞外结构域 2(extracellular loop domain, ECL2)在 HIV-1 感染时起着关键作用,N-端 Tyr-3、Tyr-10、Tyr-14 及 Tyr-15 四个酪氨酸残基的硫酸化有助于 *CCR5* 与 HIV 包膜蛋白复合物 gp120/CD4 结合,ECL2 是 HIV-1 包膜蛋白 gp120 与 *CCR5* 相互作用的关键区域^[3,33]。*CCR5* $\Delta 32$ 突变是 *CCR5* 第 185 位氨基酸之后(554nt-585nt)发生了 32 bp 碱基的缺失,具有 *CCR5* $\Delta 32$ 纯合性突变的基因在翻译过程中会导致阅读框错位,从而导致在淋巴细胞膜表面产生截短的、无功能的 *CCR5* 跨膜蛋白,从而使 HIV-1 的 gp-120 不能与 *CCR5* $\Delta 32$ 有效结合,导致 HIV-1 病毒不能进入宿主细胞^[7]。对于 *CCR5* $\Delta 32$ 杂合子来说,虽然它无抵抗病毒感染的作用,但却可以明显推迟艾滋病的进程,原因可能是 *CCR5* $\Delta 32$ 杂合子会减少 *CCR5* 在细胞表面的表达,从而减少进入体内的病毒量,并在慢性感染早期,减少病毒复制,明显减少 HIV-1 病毒 RNA 在血清或血浆中的含量^[34]。近年研究发现,真核生物基因表达的调控的一个重要方面是通过无义介导的 mRNA 降解(nonsense-mediated mRNA decay, NMD)途径识别含有提前终止密码子

(premature translation termination codon, PTC)的异常转录产物,并快速降解异常的 mRNAs 以防止有害的截短蛋白(truncated proteins)的产生。Ashton 等^[35]发现,人 *CCR5* mRNA 序列第 407 位核苷酸之后存在一个程序化核糖体移码(programmed -1 ribosomal frameshift, -1 PRF)信号序列,该 -1 PRF 可引导翻译核糖体识别 *CCR5* mRNA 上的 PTC,进而启动 NMD 途径对异常 *CCR5* mRNA 进行降解,从而降低 *CCR5* 的表达量;同时 *CCR5* mRNA 序列上的 -1PRF 也可通过 miRNA-1224 降低 *CCR5* 的表达水平。由此推测,含有 *CCR5* $\Delta 32$ 突变的 mRNA 也可能被 NMD 所降解,从而降低淋巴细胞膜表面 *CCR5* 的表达量,导致无法发挥 HIV 辅助受体的功能。也有研究发现 *CCR5* $\Delta 32$ 突变蛋白有利于机体自行清除 HCV 肝炎引发的炎症效应^[36]。也有研究发现,*CCR5* $\Delta 32$ 可以增加 HBV 感染后的恢复和降低大约 50% 的 HBV 慢性感染后的病程发展^[7]。

综上所述,本研究发现 *CCR5* $\Delta 32$ 突变在中国不同民族群体中较为罕见,总体上说 *CCR5* $\Delta 32$ 基因突变在北方群体分布较多,南方群体中频率几乎为 0, *CCR5* $\Delta 32$ 突变频率符合“北高南低”的趋势。本研究结果有助于了解 *CCR5* $\Delta 32$ 突变在中国不同地区人群中的分布情况,为不同人群遗传背景和病原驱动的选择压力研究提供一定的数据。

4 参考文献

- [1] BLANPAIN C, LEE B, TACKOEN M, et al. Multiple nonfunctional alleles of *CCR5* are frequent in various human populations [J]. Blood, 2000, 96 (5): 1638 - 1645.
- [2] VENUTI A, PASTORI C, LOPALCO L. The Role of Natural antibodies to CC chemokine receptor 5 in HIV infection [J]. Front Immunol, 2017, 8: 1358.
- [3] HEREDIA J, PARK J, BRUBAKER R, et al. Mapping interaction sites on human chemokine receptors by deep mutational scanning [J]. J Immunol, 2018, 200 (11): 3825 - 3839.
- [4] LIU R, PAXTON W, CHOE S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection [J]. Cell, 1996, 86(3): 367 - 377.
- [5] SAMSON M, LIBERT F, DORANZ B, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mu-

- tant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene [J]. Nature, 1996,382(6593): 722 - 725.
- [6] GUPTA R, ABDUL-JAWAD S, MCCOY L, et al. HIV-1 remission following CCR5 Δ 32/ Δ 32 haematopoietic stem-cell transplantation [J]. Nature, 2019,568(7751): 244 - 248.
- [7] HUTTER G, GANEPOLA S. The CCR5-delta32 polymorphism as a model to study host adaptation against infectious diseases and to develop new treatment strategies [J]. Expe Bio Med (Maywood), 2011,236(8): 938 - 943.
- [8] BLANPAIN C, MIGEOTTE I, LEE B, et al. CCR5 binds multiple CC-chemokines; MCP-3 Acts as a natural antagonist [J]. Blood, 1999,94(6): 1899 - 1905.
- [9] 贺小峰,贾宇静,苏娇,等. 中国人群 CCR5 Δ 32,CCR2-64I,SDF1-3'A 基因多态性与 HIV-1 感染相关性的 Meta 分析[J]. 南方医科大学学报, 2011,31(5): 791 - 795.
- [10] 唐慧,郭淑霞,赵蓉莉,等. 新疆维吾尔族 HIV 高危人群 OOR5 Δ 32 多态性与艾滋病的关系[J]. 石河子大学学报(自然科学版), 2010(2):198 - 201.
- [11] WANG F S, HONG W G, CAO Y, et al. Population survey of CCR5 delta32, CCR5 m303, CCR2b 64I, and SDF1 3'A allele frequencies in indigenous Chinese healthy individuals, and in HIV-1-infected and HIV-1-uninfected individuals in HIV-1 risk groups [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003,32(2): 124 - 130.
- [12] 叶俊生,王福生,彭林,等. 中国傣族、景颇族人群中与艾滋病相关的 CCR5 Δ 32、CCR2b-64I,SDF1-3'A 等位基因多态性分布[J]. 遗传, 2003,25(6): 655 - 659.
- [13] 麦志丹,臧宁,苏齐鉴,等. 广西壮、汉族人群 HIV-1 感染相关基因 CCR2—64I 和 SDF1-3'A 多态性的研究[J]. 现代预防医学, 2009, 36(20):3804 - 3805.
- [14] 邓小玲,洪坤学,陈健平,等. 四川彝族人群 HIV-1 辅助受体 CCR5 Δ 32 和 CCR2-64I 基因多态性分析[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(12):1050 - 1053.
- [15] MULLER-TRUTWIN M, CORBET S, HANSEN J, et al. Mutations in CCR5-coding sequences are not associated with SIV carrier status in African nonhuman primates [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 1999,15(10): 931 - 939.
- [16] MARTINSON J, CHAPMAN N, REES D, et al. Global distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion [J]. Nat Genet, 1997,16(1): 100 - 103.
- [17] YUDIN N, VINOGRADOV S, POTAPOVA T, et al. Distribution of CCR5-delta 32 gene deletion across the Russian part of Eurasia [J]. Human genetics, 1998,102(6): 695 - 698.
- [18] NOOKHAI S, RUXRUNGTHAM K, PHANUPHAK P, et al. Prevalence of CCR2-64I, SDF1-3'A and CCR5-Delta32 alleles in healthy Thais [J]. Eur J Immunogenet, 2000,27(3): 153 - 157.
- [19] KAUR G, SINGH P, RAPTHAP CC, et al. Polymorphism in the CCR5 gene promoter and HIV-1 infection in North Indians [J]. Hum Immunol, 2007,68(5): 454 - 461.
- [20] YAO Y, SHI L, TAO Y, et al. Distinct HLA allele and haplotype distributions in four ethnic groups of China [J]. Tissue Antigens, 2012,80(5): 452 - 461.
- [21] TIAN C, KOSOY R, LEE A, et al. Analysis of East Asia genetic substructure using genome-wide SNP arrays [J]. PLoS One, 2008,3(12): e3862.
- [22] XU S, JIN L A. Genome-wide Analysis of admixture in uyghurs and a high-density admixture map for disease-gene discovery [J]. American Journal of Human Genetics, 2008,83(3): 322 - 336.
- [23] SHEN Y, CAO D, LI Y, et al. Distribution of HLA-A, -B, and -C alleles and HLA/KIR combinations in Han population in China [J]. J Immunol Res, 2014, 2014: 565296.
- [24] STEPHENS J, REICH D, GOLDSTEIN D, et al. Dating the origin of the CCR5-Delta32 AIDS-resistance allele by the coalescence of haplotypes [J]. Am J Hum Genet, 1998,62(6): 1507 - 1515.
- [25] LALANI A, MASTERS J, ZENG W, et al. Use of chemokine receptors by poxviruses [J]. Science, 1999,286(5446): 1968 - 1971.
- [26] DAWSON T, BECK M, KUZIEL W, et al. Contrasting Effects of CCR5 and CCR2 deficiency in the pulmonary inflammatory response to influenza a virus [J]. Am J Pathol, 2000,156(6): 1951 - 1959.
- [27] VOMASKE J, DENTON M, KREKLYWICH C, et al. Cytomegalovirus CC chemokine promotes immune cell migration [J]. J Virol, 2012,86(21): 11833.
- [28] CARR D, ASH J, LANE T, et al. Abnormal immune response of CCR5-deficient mice to ocular infection with herpes simplex virus type 1 [J]. J Gen Virol, 2006,87(3): 489 - 499.
- [29] GLASS W, MCDERMOTT D, LIM J, et al. CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection [J]. J Exp Med, 2006,203(1): 35 - 40.
- [30] KINDBERG E, MICKIENE A, AX C, et al. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis [J]. J Infect Dis, 2008,197(2): 266 - 269.

(下转第 578 页)

- 合征诊断和治疗现状[J]. 中华心血管病杂志,2017,45(5): 355-358.
- [10]郎勇,冉迅. 急性 ST 段抬高心肌梗死患者 PCI 术后死亡危险因素分析及 CTRP-1 联合 GRACE 评分在预后评估中的价值[J]. 四川大学学报,2019,50(6): 941-945.
- [11]ALAN S, JASON M, WETTERSTEN N. Natriuretic peptides in heart failure; atrial and B-type natriuretic peptides heart failure[J]. Heart Fail Clin,2018,14(1): 13-25.
- [12]董建新,王宝芝. 92 例老年慢性心力衰竭患者死亡相关因素分析[J]. 中国实用医刊,2019,46(5): 73-75.
- [13]KITADA S, KIKUCHI S, TSUJINO T, et al. The prognostic value of brain natriuretic peptide in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction higher than 60%: A sub-analysis of the J-MELODIC study[J]. ESC Heart Fail,2018,5(1): 36-45.
- [14]ONDA T, INOUE K, SUWA S, et al. Reevaluation of cardiac risk scores and multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death in the drug-eluting stent ear[J]. Int J Cardiol,2016,219: 180-185.
- [15]NILSEN D W, MJELVA O R, LEON DE LA FUENTE R A. Borderline values of troponin-T and high sensitivity C-reactive protein did not predict 2-year mortality in TnT positive chest-pain patients, whereas brain natriuretic peptide did[J]. Front Cardiovasc Med,2015,2: 16.
- [16]MANCUSI C, LOSI MA, IZZO R, et al. Higher pulse pressure and risk for cardiovascular events in patients with essential hypertension: the campania salute network [J]. Eur J Prev Cardiol,2018,25(3): 235-243.
- [17]中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(4): 292-344.
- [18]高海洋,张而立,杨跃进,等. 糖尿病及其病程对冠心病患者首次 PCI 预后的影响[J]. 中国循环杂志,2013,28(8): 128.
- [19]SAVONITTO S, MORICI N, CAVALLINI C, et al. One-year mortality in elderly adults with non-ST-elevation acute coronary syndrome: effect of diabetic status and admission hyperglycemia[J]. J Am Geriatr Soc,2014,62(7): 1297-303.
- [20]王慧丽,丁荣晶,胡大一,等. 影响冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后死亡率的危险因素分析[J]. 中华疾病控制杂志,2017,21(2): 175-178.
- [21]KHALIL P, KABBACH G. Direct oral anticoagulants in addition to antiplatelet therapy for secondary: a review [J]. Curr Cardiol Rep,2019,21(1): 5.
- [22]费舒扬,赵力,葛长江,等. 植入药物洗脱支架后短期与长期双联抗血小板疗效比较的 Meta 分析[J]. 药实践杂志,2020,38(1): 81-87.
- [23]GIUSTINO G, BABER U, SARTORI S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Am Coll Cardiol,2015,65(13): 1298-1310.
- [24]梁峰,方全,胡大一,等. 2016 年 ACC/AHA 更新冠心病患者双联抗血小板治疗持续时间指南介绍[J]. 中华心脏与心律电子杂志,2016,4(4): 193-200.
- [25]张倩睿,吴方建. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者抗血小板治疗的调查分析. 中国医院药学杂志[J]. 2017,37(22): 2277-2280, 2284.
- (2020-02-13 收稿,2020-04-27 修回)
- 中文编辑: 文箴颖; 英文编辑: 张启芳

(上接第 525 页)

- [31]YAO Y, YUE M, ZANG F, et al. Genetic variants in chemokine CC subfamily genes influence hepatitis C virus viral clearance [J]. J Hum Genet, 2018,63(7): 831-839.
- [32]AHN S, KIM D, CHANG H, et al. Association of genetic variations in CCR5 and its ligand, RANTES with clearance of hepatitis B virus in Korea [J]. J Med Virol, 2006,78(12): 1564-1571.
- [33]PLATT E J, DURNIN J P, KABAT D Short Communication: HIV-1 variants that use mouse CCR5 reveal critical interactions of gp120's V3 crown with CCR5 extracellular loop 1 [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2015,31(10): 992-998.
- [34]SILVA E, STUMPF M P. HIV and the CCR5-Delta32 resistance allele [J]. FEMS Microbiol Lett, 2004, 241(1): 1-12.
- [35]BELEW A, MESKAUSKAS A, MUSALGAONKAR S, et al. Ribosomal frameshifting in the CCR5 mRNA is regulated by miRNAs and the NMD pathway [J]. Nature, 2014,512(7514): 265-269.
- [36]AHLENSTIEL G, BERG T, WOITAS R, et al. Effects of the CCR5-Delta32 mutation on antiviral treatment in chronic hepatitis C [J]. J Hepatol, 2003,39(2): 245-252.
- (2020-03-15 收稿,2020-05-08 修回)
- 中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 乐 萍