

α -突触核蛋白基因多态性与帕金森病的关联分析

阿地拉·艾尼瓦尔¹, 张 拉¹, 蒋 森¹, 高 华², 楼 伟¹, 孟新玲³, 杨新玲¹

(1. 新疆医科大学第二附属医院神经内科, 乌鲁木齐 830028; 2. 新疆医科大学第五附属医院脑病科, 乌鲁木齐 830011;
3. 新疆医科大学第四附属医院脑病一科, 乌鲁木齐 830054)

【摘要】目的:探讨 α -突触核蛋白基因(α -synuclein gene, *SNCA*) rs1372525、rs3822086 等位点基因多态性与新疆地区帕金森病的关联性。**方法:**采用病例-对照研究, 收集来自新疆医科大学各个附属医院门诊及病区 225 例帕金森病患者及 231 例年龄、性别、生源地等条件与其相匹配的健康体检者, 分别作为病例组及对照组; 采集 2 组参与者外周血液, 通过提取脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA), 聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)对 2 组参与者的 *SNCA* rs1372525、rs3822086 等位点进行多态分析。**结果:**病例组与对照组 *SNCA* rs1372525 位点分别测得 AA 型 161、164 例, AG 型 54、61 例, GG 型 10、6 例, 等位基因 A 的频率分别为 83.6% 和 84.2%, 等位基因 G 在 2 组间的频率分别为 16.4% 和 15.8%, rs1372525 位点 3 种基因型及等位基因分布频率在帕金森病组与对照组间的差异无统计学意义($P>0.05$)。病例组与对照组 rs3822086 位点分别测得 CC 型 47、73 例, CT 型 115、113 例, TT 型 63、45 例, 等位基因 C 的频率为 46.4%、56.1%, 等位基因 T 的频率为 53.6%、43.9%, 可见该位点 rs3822086 CC 基因型和等位基因 C 在 2 组间的差异无统计学意义($P>0.05$); 而 CT、TT 2 种基因型及等位基因 T 的分布频率在 2 组之间的差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:***SNCA* rs1372525 位点多态性与帕金森病的发病无关。rs3822086 考虑是帕金森病发生发展中的易感位点之一。

【关键词】帕金森病; α -突触核蛋白; α -突触核蛋白基因; rs1372525; rs3822086

【中图分类号】R742.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-02-26

Correlation between polymorphism of α -synuclein gene and Parkinson's disease

Adila·Ainiwaer¹, Zhang La¹, Jiang Sen¹, Gao Hua², Lou Wei¹, Meng Xinling³, Yang Xinling¹

(1. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University;

2. Department of Neurology, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University;

3. Department of Encephalopathy, The Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between the susceptibility of rs1372525 and rs3822086 polymorphisms of α -synuclein gene(*SNCA*) and Parkinson's disease in Xinjiang. **Methods:** A case-control study was conducted to collect the peripheral blood of 225 outpatients with Parkinson's disease from the Affiliated Hospitals of Xinjiang Medical University and 231 healthy subjects matched with age, gender and place of birth. The patients were divided as the case group and the control group. The peripheral blood of two groups of participants were collected, and the polymorphism of *SNCA* rs1372525 and rs3822086 loci were analyzed by deoxyribonucleic acid(DNA) amplification and polymerase chain reaction(PCR). **Results:** The *SNCA* rs1372525 loci of the case group and the control group were respectively detected in 161 and 164 cases of AA type, 54 and 61 cases of AG type, and 10 and 6 cases of GG type. The frequency of allele A was 83.6% and 84.2% respectively, and the frequency of allele G was 16.4% and 15.8%. There was no significant difference in the distribution frequency of genotypes and alleles between the case group and the control group($P>0.05$). There were 47 and 73 cases of CC type, 115 and 113 cases of CT type and 63 and 45 cases of TT type detected at rs3822086 locus in case group and control group, respectively. The frequency of allele C was 46.4% and 56.1%, and the frequency of allele T was 53.6% and 43.9%, respectively. There was no significant difference in rs3822086 CC genotype and allele C between the two groups($P>0.05$). However, there were significant differences in the distribution frequency of CT and TT genotypes and allele T between the two groups($P<0.05$). **Conclusion:** There is no correlation between *SNCA* rs1372525 locus polymorphism and the inci-

dence of Parkinson's disease, and rs3822086 locus is considered as one of the susceptible sites in the occurrence and development of Parkinson's disease.

【Key words】 Parkinson's disease; α -synuclein; α -synuclein gene; rs1372525; rs3822086

作者介绍: 阿地拉·艾尼瓦尔, Email: 417014196@qq.com,

研究方向: 帕金森病。

通信作者: 杨新玲, Email: poplar862@sohu.com。

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金资助项目(编号: 81960243)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210629.1112.004.html>

(2021-06-29)

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种集中于老年人群的运动障碍性疾病,近年全球每 1 万大于 50 岁的中老年人中就有 570 人患此病,预测到 2040 年全球将增至 1 420 万人^[1]。PD 患者出现的运动迟缓、静止性震颤、肌肉僵硬及平衡障碍等,以及其他更微妙的运动症状和轻重程度不一的认知障碍、抑郁焦虑、睡眠障碍、便秘等非运动症状,导致患者生活质量呈下降趋势^[2]。研究认为 PD 患者核心运动特征是由于黑质致密部的多巴胺能神经元丧失和失调的 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)向路易体(Lewy body, LB)病理性聚集所致^[2-3]。PD 的病因尚不清楚,遗传因素、环境因素、衰老及其之间的相互作用均被认为是起病主要因素^[4],其中遗传因素尤其是单核苷酸多态性似乎起着重要的作用^[5]。近期全基因组(genome-wide association studies, GWAS)报道^[6],已确定 28 个与 PD 风险相关性确定的候选基因和其他 13 个与 PD 存在可疑相关性的候选基因,并已明确葡萄糖脑苷酯酶基因(glucocerebrosidase gene, *GBA*)、复亮氨酸重复激酶 2 基因(leucine-rich repeat kinase 2, *LRRK2*)、 α -突触核蛋白基因(α -synuclein gene, *SNCA*)、微管结合-Tau 蛋白基因(microtubule-associated protein tau, *MAPT*)等为 PD 有关的关键风险基因。*SNCA* 是第一个被发现与 PD 相关的致病基因,位于人类 4 号染色体上,编码 α -syn^[7],在 PD 的发生发展中起着不可忽视的作用。研究者发现 *SNCA* rs2736990、rs356220 位点等位基因为中国人群 PD 相关保护因子,而在高加索人群中为 PD 相关危险因素^[8-9]。*SNCA* rs3822086 位点等位基因在白种人群 PD 和中国人群 PD 中发病年龄相关性保护因素。甘蓉^[10]、Myhre^[11]等研究者报道 *SNCA* rs1372525 多态性与 PD 易感性无关。长期居住在新疆地区的 PD 患者 *SNCA* rs1372525、rs3822086 等位点多态性研究尚缺乏,由于基因多态性研究普遍受地区、环境和气候等多种因素的影响,因此本研究探讨 *SNCA* rs1372525、rs3822086 等位点多态性与新疆地区帕金森病之间的相关性。

1 材料与方法

1.1 临床资料收集

选择 2018 年 12 月至 2020 年 3 月新疆医科大学各附属医院门诊及住院部招募的 PD 组患者共 225 例,并收集在年龄、性别、居住环境等方面与其相匹配的同期对照组健康体

检者 231 例。纳入标准:①患者所出现的临床特征需与英国帕金森协会脑库的临床诊断标准相符合^[12],并由 2 名副主任以上级别的医师明确诊断为 PD。②所收集的 PD 患者临床资料完整;完善与 PD 相关的各类评分表。排除标准:①既往患有脑血管疾病或由药物、脑炎、脑外伤等外在因素所造成的帕金森综合征及家族相关性 PD、帕金森叠加综合征及肝豆状核变性等。②患者伴或并发严重的器质性疾病,如恶性肿瘤、血液病、心功能、肝脏和肾脏功能衰竭等。本次研究通过新疆医科大学第二临床医学院伦理委员会许可,所有参与者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 DNA 提取 采集参与者肘静脉血 2 mL,并将其置于含乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetra acetic acid, EDTA)的抗凝管中,使用宝日医生物技术(北京)有限公司的基因 DNA 提取试剂盒,提取 DNA 并保存于 -80 °C 冰箱保存,备用。

1.2.2 引物的设计与合成 使用美国生物数据库(National Center for Biotechnology Information, NCBI) 的 GenBank 查找 *SNCA* 完整序列,使用 Primer Premier 5.0 软件设计 PCR 引物序列,确定序列后委托上海 Sangon Biotech Co., Ltd 合成引物(表 1)。

表 1 *SNCA* rs1372525 rs3822086 等位点基因序列 PCR 引物

位点	引物序列(5'-3')	PCR产物长度/bp
rs3822086	F: TGGCATGCAGATGCTGAAGAT	571
	R: ATGACAGGGCCACCTGAGTT	
rs1372525	F: GGTGAGGCTGCTCAATGAAGT	310
	R: TGGTAGCAGTGTGACAAGCG	

1.2.3 PCR 扩增 PCR 反应体系包括:10 × PCR Buffer(Mg²⁺ plus)3 μ L,上游引物 1.5 μ L,下游引物 1.5 μ L, dNTP Mixture (2.5 mmol/L)3 μ L, Takara TaqTM Polymerase(5 U/ μ L)0.3 μ L, DNA 模板 1 μ L,加去离子水至 30 μ L。PCR 反应在美国 ABI 公司所产 PCR 仪器中进行,仪器型号为 Verity 96well。扩增参数:第一步,为预变性 95 °C 5 min,95 °C 变性 30 s,60 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 60 s,上述步骤需要反复循环 35 次。第二步,95 °C 变性 30 s,59 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 45 s,反复 35 个循环。第三步,保存于 4 °C 冰箱。所得的 PCR 产物加样 10 μ L 至 2% 琼脂糖凝胶(Amersco)中,使用 Gene Genius 凝胶成像仪(由英国 Syngene 所产)观察。

1.2.4 DNA 测序 PCR 产物取 10 μ L,委托上海 Sangon Biotech Co. Ltd,采用直接测序法检测参与者 PCR 产物的目的片段碱基序列。

1.3 统计学处理

应用 GraphPad Prism 5.0(GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA)软件进行统计学分析,年龄为正态分布的计量资料,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料用率、构成比等形式表达,病例组和对照组性别、基因型频率、等位基因频率的比较采用卡方检验;采

用 SHEsis 软件(网址为 <http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>.)进行 Hardy-Weinberg 平衡检验,验证样本代表性,并进行连锁不平衡分析和单倍型分析;运用广义多因子降维软件对各 SNPs 位点进行交互作用分析,计算检验样本的准确度(testing balanced accuracy, TBA)和交叉验证一致性(cross-validation consistency, CVC)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料收集与分析

本研究收集 225 例 PD 患者,其中男性患者 114 例,女性患者 111 例,发病年龄 42~82 岁,平均发病年龄(63.50 ± 10.40)岁。对照组参与者共 231 例,其中男性 123 例、女性 108 例,其年龄分布为 40~79 岁,平均年龄(61.59 ± 9.76)岁。性别、年龄等因素在 2 组中的差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 Hardy-Weinberg 平衡检验

对 2 组参与者基因型分布进行 Hardy-Weinberg 平衡检验,结果表明 *SNCA* rs3822086、rs1372525 位点基因型的观察值与期望值之间的差异无统计学意义($P>0.05$),说明 2 组参与者均来自一个具有遗传平衡的群体,具有群体代表性(表 2)。

2.3 *SNCA* 基因多态性分析

2.3.1 PCR 扩增和 DNA 测序结果 *SNCA* 基因 2 个位点经 PCR 扩增后为大小不等的片段,其所得的理论值分别为 571 bp、310 bp(图 1)。经 DNA 测序 *SNCA* rs1372525 位点测得 AA、AG、GG 等 3 种基因型,而 rs3822086 位点测得 CC、CT、TT 等 3 种基因型。两位点基因型中纯合子呈单峰图,而杂合子呈双峰图(图 2)。

2.3.2 各位点基因型和等位基因频率分布与帕金森病的关联性 PD 组与对照组 *SNCA* rs1372525 位点分别测得 AA 型 161、164 例,AG 型 54、61 例,GG 型 10、6 例,等位基因 A 的频率分别为 83.6%和 84.2%,等位基因 G 的频率为 16.4%和 15.8%;该位点 PD 组与对照组基因型及等位基因分布频率之间无统计学意义($P>0.05$)。PD 组与对照组 rs3822086 位点分别测得 CC 型 47、73 例,CT 型 115、113 例,TT 型 63、45 例,等位基因 C 的频率为 46.4%、56.1%,等位基因 T 的频率为 53.6%、43.9%,可见该位点 rs3822086 CC 基因型和等位基

因 C 在 2 组间的差异无统计学意义($P>0.05$);CT、TT 2 种基因型及等位基因 T 的分布频率在 2 组之间的差异有统计学意义($P<0.05$)(表 3)。

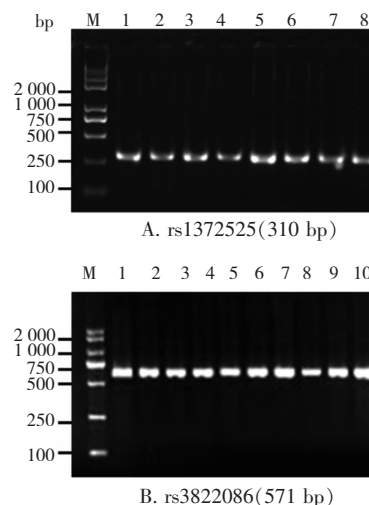


图 1 PCR 产物结果图

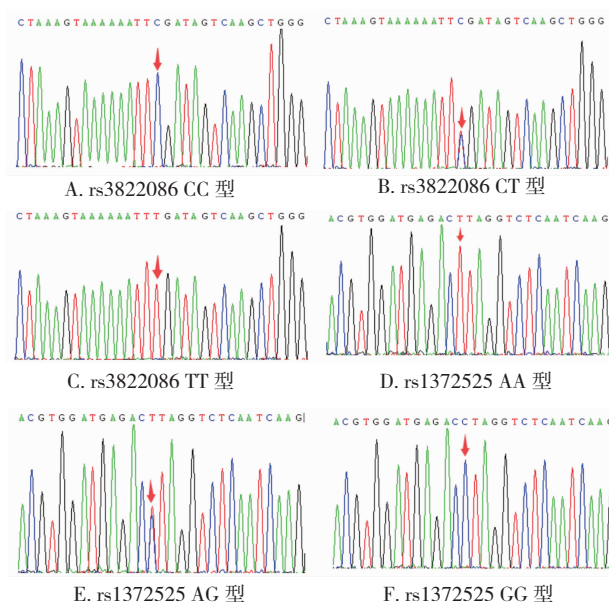


图 2 rs3822086、rs1372525 位点测序图

表 2 Hardy-Weinberg 平衡检验

位点	基因型	对照组(n=231)				病例组(n=225)			
		实际	预期	χ^2 值	P 值	实际	预期	χ^2 值	P 值
rs1372525	AA	164	163.77	0.013	0.908	161	157.08	3.609	0.057
	AG	61	61.47			54	61.83		
	GG	6	5.77			10	6.08		
rs3822086	CC	73	72.60	0.012	0.915	47	48.53	0.169	0.681
	CT	113	113.80			115	111.93		
	TT	45	44.60			63	64.53		

表 3 PD 组与对照组 rs3822086、rs1372525 位点基因型分布与等位基因频率比较

	对照组 (n=231)	病例组(n=225)	OR值(95%CI)	P 值
rs1372525				
AA	164(71.0)	161(71.6)	1.000	
AG	61(26.4)	54(24.0)	0.902(0.589~1.381)	0.634
GG	6(2.6)	10(4.4)	1.698(0.603~4.782)	0.311
A	389(84.2)	376(83.6)	1.000	
G	73(15.8)	74(16.4)	1.049(0.737~1.493)	0.792
rs3822086				
CC	73(31.6)	47(20.9)	1.000	
CT	113(48.9)	115(51.1)	1.581(1.009~2.477)	0.045
TT	45(19.5)	63(28.0)	2.174(1.280~3.694)	0.004
C	259(56.1)	209(46.4)	1.000	
T	203(43.9)	241(53.6)	1.471(1.133~1.910)	0.004

2.4 SNCA rs1372525、rs3822086 位点单倍体分型及其频率与 PD 的关联性

如图 3 所示,以连锁不平衡系数(D')> 0.7 为诊断标准^[13],对 SNCA 上述两位点进行连锁不平衡分析,提示两位点之间有较强的连锁不平衡关系($D'=0.801$)。进一步单倍体分型分析,2 个 SNP 位点共有 A-C、A-T、G-C、G-T 等 4 个单倍体分型; A-C 单倍体在 PD 组的频率(32.4%)小于对照组(40.9%),两者之间差异有统计学意义($P<0.05$)。G-C 单倍体在病例组的频率(14.1%)低于对照组(15.1%),两者之间差异无统计学意义($P>0.05$)。A-T 单倍体 PD 组的频率(51.2%)大于对照组(43.3%),差异有统计学意义($P<0.05$)。G-T 单倍体在 2 组中频率小于 3%,在此不作分析(表 4)。

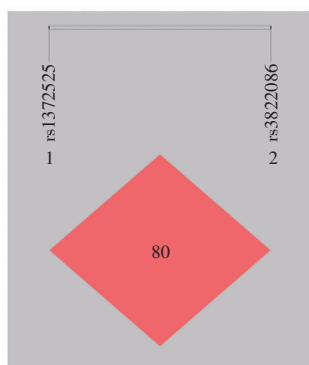


图 3 各 SNP 位点的连锁不平衡检验结果

表 4 PD 组与对照组 SNCA rs1372525-rs3822086 单倍体分型比较

单倍体分型	对照组 (n=231)	病例组 (n=225)	OR值(95%CI)	P 值
X1/X2				
A-C	0.409	0.324	0.706(0.538~0.927)	0.012
A-T	0.433	0.512	1.429(1.099~1.858)	0.008
G-C	0.151	0.141	0.939(0.650~1.358)	0.739
G-T	0.007	0.024	-	-

2.5 SNCA rs1372525、rs3822086 位点基因交互分析

通过 GMDR 软件对 rs1372525 和 rs3822086 位点进行交互作用分析,结果发现单因素和两因素模型均没有统计学意义($P>0.05$)(表 5)。

表 5 SNCA rs1372525、rs3822086 位点基因交互作用模型

模型	检验样本 准确度	交叉验证 一致性	P 值
rs3822086	0.5512	10/10	0.054 7
rs1372525 × rs3822086	0.5245	10/10	0.171 9

3 讨论

近年来,GWAS 对有关 PD 和其他复杂神经系统疾病的遗传研究日益增多,其主要目的是检测尽可能多的易感基因座。GWAS 所确定的 PD 易感基因座当中,SNCA 可成为 PD 的独立危险因素^[14]。 α -syn 在 PD 的发病机制中起关键作用,相关研究报道了 α -syn 的病毒样特性,其在神经元内形成有毒的寡聚体和聚集体,最终转变为 LB^[15]。目前靶向 α -syn 的治疗方案是针对 PD 改良诊疗方案中最有希望的研究之一,因此阐明 SNCA 遗传变异性与 PD 发病机制之前的联系可能为此提供重要线索^[16]。

本研究所收集的病例组与对照组年龄、性别之间的差异无统计学意义。所有参与者符合 Hardy-Weinberg 平衡原则,说明具有群体代表性。经 PCR 扩增,DNA 测序等方法对 2 组参与者 SNCA rs1372525、rs3822086 位点进行多态性分析,其中 rs1372525 位点测得 AA、AG、GG 等 3 种基因型,该 3 种基因型在 PD 组和对照组的频率分别为 AA 型 71%、71.6%,AG 型 26.4%、24%,GG 型 2.6%、4.4%,其等位基因 A、G 在 2 组的频率分别为 A(84.2%、83.6%),G(15.8%、16.4%),基因型及频率在 2 组间相比较,SNCA rs1372525 位点各基因及等位基因的频率之间的差异无统计学意义($P>0.05$),考虑该位点与 PD 易感性无关,与先前研究者所报道^[10-11]的结果一致。SNCA rs3822086 位点测得 CC、CT、TT 等 3 种基因型,该基因型及等位基因在 PD 组与对照组中的频率为 CC 型 31.6%、30.9%,CT 型 48.9%、51.1%,TT 型 19.5%、28.8%,等位基因 C 的频率为 56.1%、46.4%,等位基因 T 的频率为 43.9%、53.6%。CT、TT 基因型及等位基因 T 在 2 组之间差异有统计学意义;以野生型的 CC 基因型作为参照,2 组参与者 rs3822086 位点进行比较,突变的 CT 杂合子和突变的 TT 纯合

子可增加发生 PD 的风险 ($OR_{CT}=1.581, P_{CT}=0.045$; $OR_{TT}=2.174, P_{TT}=0.004$); 将野生型的 C 等位基因作为参照, 突变的 T 基因型也可增加 PD 发生的风险 ($OR_T=1.471, P_T=0.004$), 说明 rs3822086 位点多态性与 PD 易感性相关。SNCA 上述两位点之间存在较强连锁不平衡 ($D'=0.801$), 进一步单倍体型分析, 其中 G-C 单倍体型在 PD 组的频率低于对照组中的频率, 但两者之间差异无统计学意义; G-T 单倍体型在 2 组中频率均小于 3%, 故在此不作分析。A-C 单倍体型在 PD 组的频率小于在对照组的频率且两者之间差异有统计学意义 ($OR=0.706, P=0.012$), 考虑 A-C 单倍体型在 PD 发生发展过程中起到一种保护性因素, 可能具有降低 PD 风险的作用; 而 A-T 单倍体型在 PD 组的频率大于对照组的频率, 两者之间的差异有统计学意义 ($OR=1.429, P=0.008$), 说明 A-T 单倍体型可能起到一个危险因素的作用, 可增加 PD 的风险。国内外学者普遍认为, 目前阶段大多数人类疾病产生都是基因和基因之间互相影响的结果^[17-19], 因此能够正确地分析基因与基因的交互作用对复杂疾病的病因探索或寻找易感基因有重要意义。本研究的上述两位点 2 种交互作用模型中, 单因素的 rs3822086 模型和两因素的 rs1372525 × rs3822086 模型在 PD 组和对照组的差异均无统计学意义, 考虑 2 种基因交互模型与 PD 易感性无关。

本研究结果与既往研究结果基本相同, 但也有可能出现一些相互冲突的现象, 其原因可能与以下几个原因有关: PD 是一个基因及环境因素综合作用所形成的复杂性疾病, 多种因素决定着 PD 的发生, 而且 PD 发生的相关基因并不限制在 SNCA 这一个基因。因此, 后期还需要进一步扩大样本量, 在多种环境、多种人群中对多个基因和多个位点进行研究, 找出 PD 的发病机制, 从而为老年人群医疗保健工作提供真实、准确的参考依据。

参 考 文 献

- [1] Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic; a call to action[J]. JAMA Neurol, 2018, 75(1): 9-10.
- [2] Stoker TB, Barker RA. Recent developments in the treatment of Parkinson's disease[J]. F1000Res, 2020, 9: F1000.
- [3] Schrag A, Anastasiou Z, Ambler G, et al. Predicting diagnosis of Parkinson's disease: a risk algorithm based on primary care presentations[J]. Mov Disord, 2019, 34(4): 480-486.

- [4] Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects[J]. Acta Neurol Scand, 2016, 134(5): 314-326.
- [5] Du B, Xue Q, Liang C, et al. Association between alpha-synuclein (SNCA) rs11931074 variability and susceptibility to Parkinson's disease: an updated Meta-analysis of 41 811 patients[J]. Neurol Sci, 2020, 41(2): 271-280.
- [6] Chang D, Nalls MA, Kerchner GA, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci[J]. Nat Genet, 2017, 49(10): 1511-1516.
- [7] Liu Y, Bai H, Gen S, et al. Interaction between SNCA gene polymorphisms and T2DM with Parkinson's disease[J]. Acta Neurol Scand, 2020, 142(5): 443-448.
- [8] Guo XY, Chen YP, Song W, et al. SNCA variants rs2736990 and rs356220 as risk factors for Parkinson's disease but not for amyotrophic lateral sclerosis and multiple system atrophy in a Chinese population[J]. Neurobiol Aging, 2014, 35(12): 2882.e1-2882.e6.
- [9] Chen Y, Wei QQ, Ou R, et al. Genetic variants of SNCA are associated with susceptibility to Parkinson's disease but not amyotrophic lateral sclerosis or multiple system atrophy in a Chinese population[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0133776.
- [10] 甘蓉, 张玉虎, 聂坤, 等. α 突触核蛋白基因多态性与帕金森病及其认知障碍的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(8): 788-791.
- [11] Myhre R, Toft M, Kachergus J, et al. Multiple alpha-synuclein gene polymorphisms are associated with Parkinson's disease in a Norwegian population[J]. Acta Neurol Scand, 2008, 118(5): 320-327.
- [12] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992, 55(3): 181-184.
- [13] 谢云, 周韧, 叶月纺, 等. 浙江地区汉族人群 caspase-3 基因三个位点的单倍型研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2004, 21(6): 633-635.
- [14] Das Chagas Campêlo CL, Silva RH. Genetic variants in SNCA and the risk of sporadic Parkinson's disease and clinical outcomes: a review[J]. Parkinsons Dis, 2017, 2017: 4318416.
- [15] Melki R. Alpha-synuclein and the prion hypothesis in Parkinson's disease[J]. Rev Neurol (Paris), 2018, 174(9): 644-652.
- [16] Pihlström L, Blauwendraat C, Caoelletti C, et al. A comprehensive analysis of SNCA-related genetic risk in sporadic Parkinson disease[J]. Ann Neurol, 2018, 84(1): 117-129.
- [17] Thornton-Wells TA, Moore JH, Haines JL. Genetics, statistics and human disease: analytical retooling for complexity[J]. Trends Genet, 2004, 20(12): 640-647.
- [18] Moore JH. The ubiquitous nature of epistasis in determining susceptibility to common human diseases[J]. Hum Hered, 2003, 56(1-3): 73-82.
- [19] Sing CF, Stengard JH, Kardia SL. Dynamic relationships between the genome and exposures to environments as causes of common human diseases[J]. World Rev Nutr Diet, 2004, 93: 77-91.

(责任编辑: 冉明会)