

综 述

补体受体 1 基因多态性与疾病相关性研究进展

唐 梦, 朱明明综述, 罗 伟审校

【摘要】 补体受体 1 (CR1) 作为补体级联反应的调控因子, 其基因多态性被证实参与多种疾病的发生、发展及预后, 如阿尔茨海默病 (AD)、疟疾、肿瘤、心血管疾病、麻风等, 其中与 AD 的研究居多。CR1 基因多态性有 3 种, 在 AD 中, 主要是 CR1 长度和密度多态性参与 AD 的发生、发展。在疟疾中, 主要是 Knops 血型抗原的多态性及红细胞 CR1 密度多态性影响疾病的易感性。而在肿瘤、心血管疾病及麻风中, 则均是红细胞 CR1 密度多态性对疾病的易感性产生影响, 并且以上 CR1 基因多态性还有地域及民族差异。文章主要就 CR1 的基因多态性及参与不同疾病发生发展进行综述。

【关键词】 补体受体 1 基因多态性; 阿尔兹海默病; 疟疾; 麻风

【中图分类号】 R737.14 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2020)06-0632-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.06.016

Trend in research of the correlation between complement receptor 1 gene polymorphism and disease

TANG Meng, ZHU Ming-ming reviewing, LUO Wei checking

(1. Qinghai University Graduate School, Xining 810000, Qinghai, China; 2. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, Qinghai, China)

【Abstract】 Complement receptor 1 is a regulator of the complement cascade, and its genetic polymorphisms have been confirmed to be involved in the occurrence, development and prognosis of many diseases, such as Alzheimer's disease (AD), malaria, tumors, cardiovascular diseases, leprosy, etc. Most of the researches focus on AD. There are three types of CR1 gene polymorphisms. In Alzheimer's disease, CR1 length and density polymorphisms are mainly involved in the occurrence and development of AD. In malaria, Knops blood group antigen polymorphism and red blood cell CR1 density polymorphism affect the susceptibility of the disease. In tumors, cardiovascular diseases and leprosy, it is the red blood cell CR1 density polymorphism that affects the susceptibility of the disease. In addition, the above CR1 gene polymorphisms also have regional and ethnic differences. This review summarizes the CR1 gene polymorphisms and their involvement in the occurrence and development of different diseases.

【Key words】 complement receptor 1 gene polymorphism; Alzheimer's disease; malaria; leprosy

0 引 言

补体受体 1 (complement receptor 1, CR1) 是血浆蛋白补体系统激活的主要调节因子。它是一种 I 型膜结合糖蛋白, 分为胞外、跨膜、胞内三部分, 缺乏胞内和跨膜部分的称为可溶性 CR1, 基因序列位

于染色体 1q32 上。CR1 表达于红细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸粒细胞、T 和 B 淋巴细胞以及树突状细胞表面。单个红细胞膜上的 CR1 受体密度仅为白细胞上的 1/(10~50), 由于红细胞数量巨大, 因此体内约 90% 的 CR1 受体存在于红细胞膜上^[1]。CR1 的基因多态性包括 3 中, 现已有较多研究证实其通过不同的基因多态性参与各种疾病的发生、发展及预后, 如阿尔兹海默病、帕金森氏病、疟疾、麻风、心血管疾病及肿瘤等。本文就 CR1 的基因多态性及参与疾病发生发展作一综述。

基金项目: 青海省卫生计生委一般指导性课题 (2018-wjzdx-121); 青海省科技厅应用基础研究项目 (2019-ZJ-7081)

作者单位: 810000 西宁, 青海大学研究生院 (唐 梦); 810000 西宁, 青海大学附属医院血液科 (朱明明、罗 伟)

通信作者: 罗 伟, E-mail: luoweili922@163.com

1 CR1 及其多态性

CR1 又称 CD35, 即 I 型跨膜糖蛋白, 属于补体活性调节因子家族成员之一^[1], 在多种细胞上均有表达。其基因多态性包括: ①导致 CR1 长度不同的基因多态性, ②导致红细胞 CR1 密度差异的单核苷酸多态性, ③产生 Knops 血型抗原的单核苷酸多态性^[2]。

1.1 CR1 长度多态性 CR1 的编码基因位于 1q32, 该基因存在 4 个不同大小的共显性等位基因, 其变异是由遗传重复和缺失造成^[3]。该等位基因编码不同的 CR1 亚型, 其分子量大小从 160 kda 到 250 kda 不等, 从小到大为 CR1-C(F')、CR1-A(F)、CR1-B(S)、CR1-D, 其中以 CR1-A(F 等位基因型) 和 CR1-B(S 等位基因型) 最为常见。大量研究表明 CR1-B(S) 会增加 AD 的风险性^[4]。

1.2 CR1 密度多态性 细胞膜上 CR1 的密度与常染色体共显性双等位基因系统遗传相关。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP) 也会改变细胞膜上 CR1 的表达量, 其中 Hind III 限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP) 与 CR1 基因内含子 27 中的单核苷酸多态性相对应, 与细胞 CR1 表达相关。不同长度片段对应不同的基因, 其中 6.9 kb Hind III 基因组片段与低表达等位基因的纯合子相对应, 表达 200 kb 以下的 CR1, 而 7.4 kb Hind III 基因组片段对应高表达等位基因的纯合子, 表达量则明显增高, 而杂合子介于两者之间^[3]。除 Hind III 多态性外, 细胞膜上 CR1 密度还与 CR1 基因中多种单核苷酸多态性相关, 其中与疾病研究最多的有外显子 33 的 Pro1827Arg 多态性(C5507G)、外显子 22 的 His1208Arg 多态性(A3650G)。在白种人中, 以上 CR1 多态性中的 C、A 等位基因都对应 Hind III RFLP 的高表达等位基因, 都与细胞膜上 CR1 的高表达相关^[5]。由于 85% 的 CR1 表达在红细胞上, 红细胞上的 CR1 通过与 C3b、C4b 结合, 介导其调理的免疫复合物的清除。因此 CR1 基因的单核苷酸多态性大部分都是通过改变红细胞 CR1 密度来影响疾病发展。

1.3 Knops 血型抗原的多态性 Knops 血型基因型, 由 CR1 第 29 外显子中的单核苷酸多态性产生。其血型抗原系统包括 Knops 抗原 a 和 b(Kn^a 和

Kn^b)、Swain-Langley 1 和 2(SI1 和 SI2)、SI3、SI4、SI5、McCoy a 和 b(McC^a 和 McC^b)、KAM⁺/KAM⁻ 以及 Yka (York) 抗原^[6]。目前, 该系统与疟疾等疾病的关系是研究的热点。

2 CR1 与疾病

2.1 CR1 与神经系统疾病

2.1.1 CR1 与 AD AD 是一种神经系统退行性疾病, 临床表现主要是进行性认知功能障碍和行为损害。其病理特征包括老年斑块和神经纤维缠结的形成, 而老年斑块主要是由淀粉样蛋白 β (amyloid- β , A β) 聚集形成^[7]。Lambert 等^[8] 首次发现 CR1 基因位点的 2 个 snp(rs6656401、rs3818361) 与迟发性 AD(late-onset Alzheimer's disease, LOAD) 的发病风险相关, 并确定了编码 CR1 的基因是 AD 的易感基因。世界各地的全基因组关联研究确定了 CR1 基因与不同种族的 AD 均相关, 包括欧洲、中国、美国等^[9-11]。研究已经总结了 CR1 的多种单核苷酸多态性与 AD 相关, 并且提示这种相关性具有地域差异^[12]。在包含不同种族的人群中进行的 meta 分析发现 CR1 的 rs6656401 的 A 等位基因与所有样本中的 LOAD 的风险相关^[13]。CR1 在外周和大脑中均有表达, 在美国的研究发现降低外周红细胞 CR1 和 A β 清除率的 CR1 多态性增加 AD 风险, 而增加外周红细胞 CR1(rs10127904) 和 A β 清除率的 CR1 多态性降低 AD 风险^[14]。上述研究表明 CR1 多态性对外周红细胞 CR1 表达的影响可能是 CR1 多态性与 AD 风险相关的基础。但也有研究发现小胶质细胞中高表达的 CR1 rs3818361 通过调节 A β 代谢和在白质中小胶质细胞活动来作为 AD 的调节剂^[15]。不同风险位点与 AD 神经病理学特征的相关性不同, 在芬兰老年人群的研究中发现, CR1 rs185310342 与 AD 的脑淀粉样血管病具有较强的关联性^[16]。几乎所有 50 岁以上的成年人都有神经纤维缠结, 但并非所有人都会发展为 AD, 在美国的研究发现 CR1 rs6656401 的次等位基因纯合子频率增高, 可增加 A β 的沉积, 导致认知能力下降, 从而向 AD 进展^[17]。既往也有研究提出 CR1 rs4844609 增加不同脑区 A β 沉积导致情节记忆下降^[18], 因此评估这些 CR1 基因多态性对轻度障碍发展到 AD 具有预测作用^[19]。在中国, Zhu 等^[20] 在青岛进行的研究发现 CR1-SNP(rs12034383、rs3737002 和

rs6691117) 与 AD 患者中颞叶体积的变化显著相关。同时他们还提出 CR1-rs10779339 的变异通过降低脑葡萄糖代谢率而增加 AD 的风险。总之 CR1 基因多态性从不同方面影响 AD 相关的特征,如记忆力下降、A β 的清除以及大脑结构等。与 AD 发病相关的易感基因的多态性不仅影响疾病本身,还会影响患者对其他病原体的易感性,Harris 等人^[21]提出 CR1 基因多态性可能影响大脑对 HSV-1 的易感性。

研究已经明确指出 AD 与长 CR1 亚型相关^[4]。在法国的研究发现 CR1-B(S) 中虽然存在额外的 C3b/C4b 结合位点,但其表达频率却明显低于其他 CR1 亚型,而这可能是由于其附加片段中基因位点的甲基化增加造成的,从而增加 AD 的风险性^[22]。

2.1.2 CR1 与帕金森氏病 (Parkinson's disease, PD) PD 的症状包括运动症状及非运动症状,认知障碍就是非运动症状之一,而 AD 是认知障碍最常见的表现形式。相似的病理及临床特征表明 AD 和 PD 可能有一些共同的遗传发病因素。在非西班牙裔白人、巴西人的研究中,未发现 CR1 的 rs6656401 与 PD 存在联系^[23-24]。但最近在中国的研究发现,当 CR1 的 rs3818361 基因型为 AA 时,具有 APOE 的 ϵ 4 等位基因的人群 PD 风险降低,而 rs3818361 基因型为 GG 时 PD 风险增加^[25]。表明 PD 和 AD 可能通过基因-基因相互作用导致其相似性。

CR1 基因作为参与 AD 的免疫反应的特异性基因,提示免疫炎症过程可能是 AD 发病的驱动因素。同时也增加了对 PD 的认识,可能成为治疗两种疾病的靶点,因此未来还需要进一步研究。

2.2 CR1 与疟疾 恶性疟疾主要是疟原虫侵入红细胞的一种传染病,包括两种致死性的并发症,严重疟疾贫血 (severe malaria anemia, SMA) 和脑疟疾 (cerebral malaria, CM)。CR1 作为补体激活调节因子,存在于大多数血细胞表面 (85% 在红细胞),不管是感染恶性疟原虫的红细胞与未感染疟原虫的红细胞通过 CR1 形成玫瑰花环结,还是红细胞上 CR1 可调节间日疟原虫对网织红细胞的侵袭,均证明了这种分子在恶性疟疾的发病机制中有重要作用^[26]。红细胞上 CR1 密度多态性对疟疾感染有影响,也具有地域差异。Cockburn 等^[27]在巴布亚新几内亚发现 CR1 外显子 22 A3650G 多态性的中等表达基因型 (HL) 与严重疟疾的保护有关。在印度的

研究发现 CR1 内含子 Hind III RFLP、CR1 外显子 22 A3650G 多态性以及外显子 33 C5507G 多态性的高表达基因型与 SMA、CM 易感性增加相关^[28]。这些研究提示高 CR1 的红细胞有可能堵塞脑毛细血管,导致严重疟疾。在泰国,Nagayasu 等^[29]发现 Hind III RFLP 的低表达基因型 (LL) 与 CM 易感性增加相关。在日本,CR1 的 rs9429942 高表达等位基因 TT 与 CM 的保护性相关联^[30]。这些研究表明由红细胞上 CR1 (CR1/E) 调节的循环免疫复合物的清除在脑疟疾的发病机理中起着至关重要的作用。在巴西,研究发现 kn^b 等位基因以及该等位基因与 KAM⁺ 等位基因的结合会增加疟疾的易感性^[31]。在非洲,Knops 血型抗原系统多态性对疟疾的易感性有重大影响,研究结论却不统一。在西非研究发现 McC 血型抗原的 McCa/b 和 McCb/b 基因型可能分别对严重疟疾的易感性增加和对严重疟疾的显著保护有关^[32]。而近年在肯尼亚的研究中发现 Knops SI2 多态性与脑疟疾和死亡显著降低有关,而 Knops McC^b 多态性与脑疟疾发病率增加有关^[33]。同时还有重要发现,即上述保护作用只在正常 α -珠蛋白基因型个体中可见,因为观察到 Knops SI2 和 α +地中海贫血基因型之间存在显著的相互作用。而以上结果均表明 CR1 基因密度及 Knop 血型多态性都会影响疟疾的易感性,但是具有地域差异,这种多态性可能是由于基因的选择性保护。

2.3 CR1 与心血管病风险 冠状动脉粥样硬化性心脏病是一种进行性疾病,其病理特征是脂质和纤维素在大动脉中积聚,也是一种多种基因相互作用的疾病^[34-35]。CR1 不仅参与动脉粥样硬化的炎症成分,还有研究表明其介导了动脉粥样硬化中低密度脂蛋白的清除^[36]。因此分析 CR1 基因的多态性有助于了解心血管疾病 (冠心病) 的风险。首先是关于红细胞上 CR1 密度多态性与心血管疾病的相关性研究。在意大利和波兰人中均发现了 CR1-Pro1827Arg 多态性与冠心病相关。在意大利,研究发现伴有血脂异常的冠心病患者的 CR1-Pro1827Arg 多态性的低表达基因型 (GG) 明显降低。在波兰人中,有心血管病史的终末期肾病患者的 CR1-C5507G 基因多态性的低表达基因型 (GG) 明显增高,而且该基因型也与心肌梗死相关^[37]。现在已经发现了多种 CR1-snps 参与心血管病的发病。de Vries 等^[38]通过调查发现有 12 个 CR1-snps 与

冠心病相关,其中 10 个 CR1-snp 与冠心病风险降低有关,有 2 个 CR1-snp 与风险增加相关。而以上与冠心病风险相关的多态性位点还与冠心病的炎症指标(如 CRP)及死亡率相关。以上研究都表明了 CR1 基因多态性在冠心病中有重要作用,未来我们还要着重研究这些 CR1-snp 在心血管病中的功能,以利用这种多态性协助治疗。

2.4 CR1 与麻风 麻风是由麻风分枝杆菌和麻风支原体引起的一种慢性传染病,不同地区不同种族的人对麻风的易感性不同,研究者一直在寻找其中的原因。而众所周知,补体系统在多种疾病的感染中都有重要作用,也包括麻风。其中 CR1 可以表达在多种细胞上,当表达在吞噬细胞上时,CR1 主要介导补体调理的病原体的粘附和吞噬。而麻风分枝杆菌就通过这一途径进入巨噬细胞,因此推测 CR1 的多态性可能影响麻风分枝杆菌病的易感性。但既往对于 CR1 基因多态性与麻风的易感性之间的关系的研究却很少。最早是 Fitness 等^[39]报道了马拉维农村地区麻风病与 McCoy^b 等位基因的保护性关联。后来在中国也进行了全基因组关联研究,但未发现麻风病与 CR1 多态性有关联^[40]。其中的原因可能是由于遗传背景的不同。最近 Kretzschmar 等^[41]调查了巴西麻风患者的 CR1 多态性,并且利用 SSP 扩增得到的信息重建了 18 个单倍型,发现其中重组人 *3B2B.3A2B.3B1 单倍型会增加个体对麻风的易感性,且与年龄、性别和种族无关,最古老的单倍型 rs12034383 的 GG 等位基因也增加麻风的易感性。以上研究表明 CR1 多态性和单倍型可能通过增强寄生虫吞噬和炎症而增加麻风的易感性。但还需要在更大的研究中验证以上结论。

2.5 CR1 与肿瘤 肿瘤的发生发展涉及很多因素,有环境因素也有遗传因素。而 Zhang 等^[42]总结了补体系统在癌症中有重要作用,包括调节基质细胞免疫、诱导肿瘤细胞增殖、逃避凋亡和免疫监视,促进肿瘤细胞迁移和增殖。而 CR1 作为补体级联反应的调节因子,其基因多态性在肿瘤的发病中也有重要作用。而临床研究也已经发现了多种与 CR1 基因多态性相关的肿瘤。在胆囊癌中, Srivastava 等^[43]在北印度进行的研究,发现 CR1 外显子 22 的 A3650G 多态性的低表达基因型(GG)与胆囊癌风险增加相关。并且这种基因多态性现象在女性中

更为突出。这可能是由于红细胞 CR1 的低表达导致免疫清除功能受损所致,但是这种性别差异我们还需要在更大的实验中验证。在肝癌,首先是胡金川等^[44]通过研究提出 CR1 基因 SNP 位点 rs4844600 G>A 与肝癌相关,对应的基因型 GG、CC 携带者肝癌的易感性也增加,而对应的基因型 GA、CT 携带者肝癌易感性降低。后来 Luo 等^[45]研究了 CR1 基因多态性与广西人群 HBV 相关性肝病的相关性,发现 CR1 基因 rs3811381、rs2274567 多态性均与研究对象乙肝病毒相关性 HCC 易感性相关,特别是在男性、酗酒者和非吸烟者中。但前者主要在 50 岁以上老年人中,后者主要在 50 岁以下年轻人中。在胃癌中,胃癌是来自胃黏膜上皮的恶性肿瘤,目前其发生发展机制仍未明确,与多种因素有关^[46]。Zhao 等^[47]调查了中国人群中 13 个 CR1-snps 与胃癌风险的关系,发现 CR1 rs9429942 CT 基因型及 rs7525160 CG 基因型与胃癌易感性降低相关,而且由于考虑到基因相互作用在复杂疾病发病机制中的普遍性,在他们的研究还发现 rs75422544、rs10494885 和 rs7525160 这些多态性位点在胃癌中存在相互作用。在肺癌中,肺癌是一种常见的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 占在肺癌中占比最高^[48]。Yu 等^[49]在研究中发现 rs7525160 G>C 多态性与非小细胞肺癌易感性显著相关,而且重要的是他们首次发现了这种多态性与吸烟状态的潜在相互作用,提示基因-环境相互作用在肺癌易感性中起着重要作用。但是 Chaszczewska-Markowska 等^[50]在波兰人中却未发现 CR1 的 rs7525160 多态性与 NSCLC 的关系。以上研究表明 CR1 基因多样态性影响着肿瘤的易感性。

3 结语与展望

综上所述,CR1 基因多态性具有地区和种族性差异。近年来,多数研究明确了 CR1 基因的单核苷多态性与不同疾病易感性的关系,但是这种多态性是否有助于疾病的治疗,也为将来的研究指明了方向。因此未来我们还需要进行更多的研究探索 CR1 基因多态性在不同民族,不同疾病中明确的功能以及利用这种多态性协助疾病的治疗。

【参考文献】

- [1] Forneris F, Wu J, Xue X, et al. Regulators of complement

- activity mediate inhibitory mechanisms through a common C3b-binding mode[J]. *EMBO J*, 2016, 35(10):1133-1149.
- [2] Mahmoudi R, Feldman S, Kisserli A, *et al*. Inherited and Acquired Decrease in Complement Receptor 1 (CR1) Density on Red Blood Cells Associated with High Levels of Soluble CR1 in Alzheimer's Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8):2175.
- [3] Liu D, Niu ZX. The structure, genetic polymorphisms, expression and biological functions of complement receptor type 1 (CR1/CD35) [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2009, 31(4):524-535.
- [4] Mahmoudi R, Kisserli A, Novella JL, *et al*. Alzheimer's disease is associated with low density of the long CR1 isoform[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(4):1766. e5-e12.
- [5] Lan Y, Wei CD, Chen WC, *et al*. Association of the single-nucleotide polymorphism and haplotype of the complement receptor 1 gene with malaria[J]. *Yonsei Med J*, 2015, 56(2):332-339.
- [6] Lucas Sandri T, Adukpoo S, Giang DP, *et al*. Geographical distribution of complement receptor type 1 variants and their associated disease risk[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0175973.
- [7] Wang X, Sun Y, Li T, *et al*. Amyloid- β as a Blood Biomarker for Alzheimer's Disease: A Review of Recent Literature [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(3):819-832. .
- [8] Lambert JC, Heath S, Even G, *et al*. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(10):1094-1099.
- [9] Carrasquillo MM, Belbin O, Hunter TA, *et al*. Replication of CLU, CR1, and PICALM associations with alzheimer disease [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(8):961-964.
- [10] Corneveaux JJ, Myers AJ, Allen AN, *et al*. Association of CR1, CLU and PICALM with Alzheimer's disease in a cohort of clinically characterized and neuropathologically verified individuals [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(16):3295-3301
- [11] Chen LH, Kao PY, Fan YH, *et al*. Polymorphisms of CR1, CLU and PICALM confer susceptibility of Alzheimer's disease in a southern Chinese population [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(1):210. e1-7.
- [12] Zhu XC, Yu JT, Jiang T, *et al*. CR1 in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(2):753-765.
- [13] Dos Santos LR, Pimassoni LHS, Sena GGS, *et al*. Validating GWAS Variants from Microglial Genes Implicated in Alzheimer's Disease[J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 62(2):215-221.
- [14] Johansson JU, Brubaker WD, Javitz H, *et al*. Peripheral complement interactions with amyloid β peptide in Alzheimer's disease: Polymorphisms, structure, and function of complement receptor 1 [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(11):1438-1449.
- [15] Sakae N, Heckman MG, Vargas ER, *et al*. Evaluation of Associations of Alzheimer's Disease Risk Variants that Are Highly Expressed in Microglia with Neuropathological Outcome Measures [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 70(3):659-666.
- [16] Mäkelä M, Kaivola K, Valori M, *et al*. Alzheimer risk loci and associated neuropathology in a population-based study (Vantaa 85+) [J]. *Neurol Genet*, 2018, 4(1):e211.
- [17] McMillan CT, Lee EB, Jefferson-George K, *et al*. Alzheimer's genetic risk is reduced in primary age-related tauopathy: a potential model of resistance? [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 19; 5(8):927-934.
- [18] Keenan BT, Shulman JM, Chibnik LB, *et al*. A coding variant in CR1 interacts with APOE- ϵ 4 to influence cognitive decline[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(10):2377-2388.
- [19] Varatharajah Y, Ramanan VK, Iyer R, *et al*. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting Short-term MCI-to-AD Progression Using Imaging, CSF, Genetic Factors, Cognitive Resilience, and Demographics[J]. *Sci Rep*, 2019, 19;9(1):2235.
- [20] Zhu XC, Wang HF, Jiang T, *et al*. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Effect of CR1 Genetic Variants on Cerebrospinal Fluid and Neuroimaging Biomarkers in Healthy, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Cohorts[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(1):551-562.
- [21] Harris SA, Harris EA. Molecular Mechanisms for Herpes Simplex Virus Type 1 Pathogenesis in Alzheimer's Disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:48.
- [22] Mahmoudi R, Feldman S, Kisserli A, *et al*. Inherited and Acquired Decrease in Complement Receptor 1 (CR1) Density on Red Blood Cells Associated with High Levels of Soluble CR1 in Alzheimer's Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8):2175.
- [23] Santos-Rebouças CB, Gonçalves AP, Dos Santos JM, *et al*. rs3851179 Polymorphism at 5' to the PICALM Gene is Associated with Alzheimer and Parkinson Diseases in Brazilian Population [J]. *Neuromolecular Med*, 2017, 19(2-3):293-299.
- [24] Gao J, Huang X, Park Y, *et al*. An exploratory study on CLU, CR1 and PICALM and Parkinson disease[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8):e24211.
- [25] Fang L, Tang BS, Fan K, *et al*. Alzheimer's disease susceptibility genes modify the risk of Parkinson disease and Parkinson's disease-associated cognitive impairment[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 11;677:55-59.
- [26] Prajapati SK, Borlon C, Rovira-Vallbona E, *et al*. Complement Receptor 1 availability on red blood cell surface modulates *Plasmodium vivax* invasion of human reticulocytes [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):8943.
- [27] Cockburn IA, Mackinnon MJ, O'Donnell A, *et al*. A human complement receptor 1 polymorphism that reduces *Plasmodium falciparum* rosetting confers protection against severe malaria [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(1):272-277.
- [28] Rout R, Dhangadamajhi G, Mohapatra B. N, *et al*. High CR1 level and related polymorphic variants are associated with cerebral malaria in eastern-India [J]. *Infect Genet Evol*, 2011, 11(1):139-144.
- [29] Nagayasu E, Ito M, Akaki M, *et al*. CR1 density polymorphism on erythrocytes of falciparum malaria patients in Thailand [J].

- Am J Trop Med Hyg, 2001, 64(1-2):1-5.
- [30] Teeranaipong P, Ohashi J, Patarapotikul J, *et al.* A functional single-nucleotide polymorphism in the CR1 promoter region contributes to protection against cerebral malaria[J]. J Infect Dis, 2008, 198(12):1880-1891.
- [31] Fontes AM, Kashima S, Bonfim-Silva R, *et al.* Association between Knops blood group polymorphisms and susceptibility to malaria in an endemic area of the Brazilian Amazon[J]. Genet Mol Biol, 2011, 34(4):539-545.
- [32] Tettey R, Ayeh-Kumi P, Tettey P, *et al.* Severity of malaria in relation to a complement receptor 1 polymorphism: a case-control study[J]. Pathog Glob Health, 2015, 109(5):247-252.
- [33] Opi DH, Swann O, Macharia A, *et al.* Two complement receptor one alleles have opposing associations with cerebral malaria and interact with $\alpha(+)$ thalassaemia[J]. Elife, 2018, 7. e31579.
- [34] Zhang Q, Lian Z, Zhang W, *et al.* Association between interleukin-8 gene -251 A/T polymorphism and the risk of coronary artery disease: A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(48):e17866.
- [35] Iwanicki T, Balcerzyk A, Niemiec P, *et al.* The relationship between CYP7A1 polymorphisms, coronary artery disease & serum lipid markers[J]. Biomark Med, 2019, 13(14):1199-1208.
- [36] de Vries MA, Klop B, van der Meulen N, *et al.* Leucocyte-bound apolipoprotein B in the circulation is inversely associated with the presence of clinical and subclinical atherosclerosis[J]. Eur J Clin Invest, 2016, 46(8):690-697.
- [37] Buraczynska M, Ksiazek P, Wacinski P, *et al.* Complement receptor 1 gene polymorphism and cardiovascular disease in dialyzed end-stage renal disease patients[J]. Hum Immunol, 2010, 71(9):878-882.
- [38] de Vries MA, Trompet S, Mooijaart SP, *et al.* Complement receptor 1 gene polymorphisms are associated with cardiovascular risk[J]. Atherosclerosis, 2017, 257:16-21.
- [39] Fitness J, Floyd S, Warndorff DK, *et al.* Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi[J]. Am J Trop Med Hyg, 2004, 71(3):330-340.
- [40] Wang Z, Sun Y, Fu X *et al.* A large-scale genome-wide association and metaanalysis identified four novel susceptibility loci for leprosy[J]. Nat Commun, 2016, 7:13760.
- [41] Kretzschmar GC, Oliveira LC, Nishihara RM, *et al.* Complement receptor 1 (CR1, CD35) association with susceptibility to leprosy[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2018, 9;12(8):e0006705
- [42] Zhang R, Liu Q, Li T, *et al.* Role of the complement system in the tumor microenvironment[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19:300.
- [43] Srivastava A, Mittal B. Complement receptor 1 (A3650G RsaI and intron 27 HindIII) polymorphisms and risk of gallbladder cancer in north Indian population[J]. Scand J Immunol, 2009, 70(6):614-620.
- [44] 胡金川, 田亚平, 田薇薇. 红细胞补体受体 1 单核苷酸多态性与肝细胞癌发病风险的研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(6):512-516.
- [45] Luo J, Chen S, Wang J, *et al.* Genetic polymorphisms in complement receptor 1 gene and its association with HBV-related liver disease: A case-control study[J]. Gene, 2019, 688:107-118.
- [46] 王佳艳, 刘政. 肿瘤相关中性粒细胞调控胃癌发展的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(2):210-214.
- [47] Zhao L, Zhang Z, Lin J, *et al.* Complement receptor 1 genetic variants contribute to the susceptibility to gastric cancer in Chinese population[J]. J Cancer, 2015, 6(6):525-530.
- [48] 胡增涛, 关沧海, 赵俞乔, 等. FOXD2-AS1 在肿瘤中的功能与调控机制的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(11):1207-1211.
- [49] Yu X, Rao J, Lin J, *et al.* Tag SNPs in complement receptor-1 contribute to the susceptibility to non-small cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2014, 13:56.
- [50] Chaszczewska-Markowska M, Kosacka M, Chryplewicz A, *et al.* ECCR1 and NFKB2 Polymorphisms as Potential Biomarkers of Non-small Cell Lung Cancer in a Polish Population[J]. Anticancer Res, 2019, 39(6):3269-3272.

(收稿日期:2020-07-31; 修回日期:2020-08-20)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一起)