

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.24.021

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220830.1142.004.html\(2022-08-31\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220830.1142.004.html(2022-08-31))

HLA-DRA rs3129882 多态性与帕金森病关系的 meta 分析*

曹美群¹,冯毅菲²,蒋屏³,范大华^{4△}

(1. 广东省深圳市第二人民医院老年医学研究所 518035; 2. 广西中医药大学研究生学院, 南宁 530200; 3. 湖南中医药大学第一附属医院儿科, 长沙 410007; 4. 深圳金普迈生物科技有限公司, 广东 518101)

[摘要] 目的 研究Ⅱ类主要组织相容性复合体 DR α (HLA-DRA) 基因 rs3129882 位点多态性与帕金森病(PD)的遗传关联性。方法 在 Medline 数据库和 Google Scholar 检索研究 HLA-DRA rs3129882 多态性与 PD 关系的英文文献并进行资料提取, 检索时间为建库至 2020 年 12 月。采用 RevMan 5.3、STATA11.0 软件进行 meta 和统计学分析。通过优势比(OR)和 95% 可信区间(95% CI)评估关联度。结果 最终纳入 28 项研究, 共 74 715 名研究对象, 其中包含 63 778 名高加索人(19 509 名 PD 患者, 44 269 名健康对照者)和 10 937 名亚洲人(4 760 名 PD 患者, 6 177 名健康对照者)。高加索人 HLA-DRA rs3129882 位点多态性与 PD 明显相关(OR=1.04, 95% CI: 1.01~1.08, P=0.005); 亚洲人 HLA-DRA rs3129882 变异与 PD 无关(OR=0.99, 95% CI: 0.87~1.12, P=0.82)。结论 HLA-DRA rs3129882 位点突变对 PD 发病的影响具有人种差异性, HLA-DRA rs3129882 是高加索人而非亚洲人的 PD 易感突变位点。

[关键词] Ⅱ类主要组织相容性复合体 DR α ; 基因多态性; 帕金森病; meta 分析

[中图法分类号] R742.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)24-4252-06

Meta analysis on association between HLA-DRA rs3129882 polymorphism and Parkinson's disease*

CAO Meiqun¹, FENG Yifei², JIANG Ping³, FAN Dahua^{4△}

(1. Institute of Geriatrics, Shenzhen Municipal Second People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518035, China; 2. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530200, China; 3. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 4. Shenzhen GenProMetab Biotechnology Co., Ltd., Shenzhen, Guangdong 518101, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the association between the HLA-DRA rs3129882 polymorphism and Parkinson's disease (PD). **Methods** The English literatures on the relationship between HLA-DRA rs3129882 polymorphism and PD were retrieved from the MEDLINE database and Google Scholar, and the data were extracted. The retrieval time was from the database establishment to December 2020. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated and the association degree was assessed. **Results** Twenty-eight studies were finally included, involving 74 715 subjects (24 269 cases of PD and 50 446 healthy controls), among them, 63 778 subjects (19 509 cases of PD and 44 269 healthy controls) were Caucasian and 10 937 subjects were Asian (4 760 cases of PD and 6 177 healthy controls). Caucasian HLA-DRA rs3129882 locus polymorphism was significantly correlated with PD (OR=1.04, 95% CI: 1.01-1.08, P=0.005); Asian HLA-DRA rs3129882 variation had no correlation with PD (OR=0.99, 95% CI: 0.87-1.12, P=0.82). **Conclusion** The HLA-DRA rs3129882 locus mutation has the race difference in PD onset. HLA-DRA rs3129882 is the susceptible mutation site for Caucasians rather than Asians.

[Key words] HLA-DRA; gene polymorphism; Parkinson's disease; meta analysis

帕金森病(PD)是仅次于阿尔茨海默病的第二大神经退行性疾病, 全世界有 600 多万人受到影响^[1]。目前, 其病因仍不十分清楚, 但越来越多的证据表明, 多个基因与 PD 发病有关^[1-2]。最近一项研究表明, 高

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81603671); 广东省深圳市科技规划项目(JCYJ20180508152437368); 湖南省教育厅科学研究项目重点项目(18A217)。作者简介: 曹美群(1976-), 研究员, 中西医结合专业博士, 主要从事精神、神经系统疾病的研究。△ 通信作者, E-mail: fan_dahua@163.com。

加索人 PD 与 II 类主要组织相容性复合体 DRα (HLA-DRA) 内含子 1 上的一个非编码区单核苷酸多态性位点 rs3129882 关联性很高^[3]。然而, 后续系列研究试图验证 PD 与 HLA-DRA rs3129882 的遗传关联却得到了不一致的结果^[4-6]。为探究以上研究结论矛盾的原因, 本研究通过对 15 篇文献包括 28 项独立研究进行 meta 分析, 评估了 HLA-DRA rs3129882 与 PD 的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

在 Medline 数据库和 Google Scholar 检索, 将研究 HLA-DRA rs3129882 多态性与 PD 关系的英文文献作为研究对象。纳入标准: (1) 评估 rs3129882 多态性与 PD 的关联性; (2) 代表普通人群的队列研究或诊断为 PD 的病例对照研究; (3) 提供优势比 (OR) 及其 95% 可信区间 (95% CI) 或提供足够的统计数据。排除标准: (1) 非英文形式发表的文献; (2) 综述、评论、社论、通讯、meta 分析和摘要; (3) 重复发表的文献 (当两个或更多的研究使用了相同的样本或大部分重叠的样本以报告关联结果时只选择样本量最大的研究)。

1.2 方法

1.2.1 文献检索

在 Medline 数据库和 Google Scholar 检索 HLA-DRA rs3129882 多态性与 PD 关系的相关研究文献。关键词为帕金森病、人类白细胞抗原或 HLA。检索时间为建库至 2020 年 12 月, 同时追溯检索原始文章和综述的参考文献使文献检索尽可能详尽。

1.2.2 资料提取

从符合条件的研究中提取以下信息: (1) 第一作者姓名; (2) 发表年份; (3) 人群和种族; (4) PD 患者组和对照组 rs3129882 基因多态性的次要/主要等位基因; (5) PD 病例和对照者数量; (6) 基因分型平台; (7) OR 和 95% CI, 如报道了潜在混杂因素的调整, 提取调整后的 OR 和 95% CI, 在未报道调整 OR 或 95% CI 的情况下用报道的基因型/等位基因数据计算原始 OR 和 95% CI。

1.2.3 文献质量评价标准

采用毕卡斯尔-渥太华量表 (NOS 量表) 评价文献质量, 病例及对照的选择计 4 分 (包括病例的定义是否充分、病例的代表性、对照的选择和对照的定义)、

基于设计或分析所得的病例与对照的可比性计 2 分、暴露计 3 分 (包括暴露的确定、病例及对照的暴露是否采用了相同的确定方法和无应答率) 共 3 个大项 9 个小项, 满分为 9 分, ≥ 5 分为高质量文献^[7]。

1.3 统计学处理

采用 Review Manager (Revman) 5.3、Stata 11.0 软件进行数据分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。各纳入研究异质性检验采用 Cochrane Q 检验, 计算 I^2 值, I^2 为 $0 \sim < 25\%$ 、 $25\% \sim < 50\%$ 、 $50\% \sim < 75\%$ 、 $75\% \sim 100\%$ 分别表示低、中、高、极不均质性。若研究间无统计学异质性 ($I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.10$), 选择固定效应模型进行 meta 分析^[8-9]; 若存在统计学异质性 ($I^2 > 50\%$, $P < 0.10$) 则采用随机效应模型进行 meta 分析。使用逆方差法计算合并 OR。敏感性分析通过一一剔除文献重新进行 meta 分析, 用漏斗图、Begg's 和 Egger's 检验评估潜在的发表偏倚^[10]。

2 结果

2.1 文献筛选流程

在 Medline 上搜索得到 171 篇文献, 其中 12 篇符合纳入标准; 手动检索已纳入文献所引用的参考文献, 补充纳入 2 篇文献^[6,11]; 检索 Google Scholar, 补充纳入 1 篇文章^[12], 共纳入文献 15 篇^[5,11-24], 包括 28 项独立研究。文献筛选流程见图 1。纳入文献基本特征见表 1。

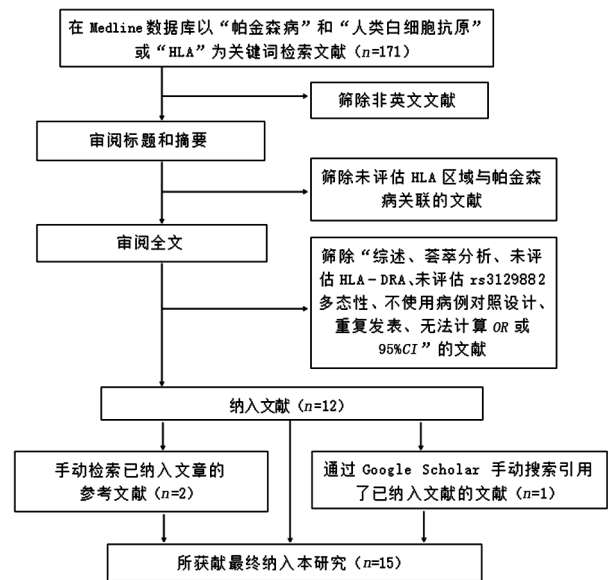


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入文献基本特征

文献来源	种族	次要/主要等位基因	样本量 (n)		基因分型平台	NOS 量表得分 (分)
			病例组	对照组		
CHONG 等 ^[5]						
英国	高加索人	G/A	537	356	Illmina HumanOmni1	6
德国/澳大利亚	高加索人	G/A	442	269	Illmina HumanOmni1	6
爱尔兰	高加索人	G/A	249	162	Illmina HumanOmni1	6

续表 1 纳入文献基本特征

文献来源	种族	次要/主要 等位基因	样本量(<i>n</i>)		基因分型平台	NOS 量表 得分(分)
			病例组	对照组		
斯堪的纳维亚	高加索人	G/A	226	146	Illumina HumanOmni1	6
东欧	高加索人	G/A	92	78	Illumina HumanOmni1	6
意大利	高加索人	G/A	92	68	Illumina HumanOmni1	6
法国	高加索人	G/A	82	68	Illumina HumanOmni1	6
俄罗斯	高加索人	G/A	64	23	Illumina HumanOmni1	6
PD 研究:组织遗传学倡议/ PD 全基因组扫描	高加索人	G/A	843	856	Illumina HumanCNV370	6
赫斯曼人类基因组研究所	高加索人	G/A	604	612	Illumina Infinium 550/610	6
PIHLSTRÖM 等 ^[11]						
美国	高加索人	G/A	584	1 571	Sequenom	6
MATA 等 ^[12]						
斯德哥尔摩	高加索人	G/A	314	206	TaqMan assay	7
BEGG 等 ^[13]						
23andMe 基因公司	高加索人	G/A	3 426	29 624	Illumina HumanHap550	5
HIGGINS 等 ^[14]						
西班牙	高加索人	G/A	1 445	1 161	TaqMan assay	5
德系犹太人	高加索人	G/A	268	178	Illumina Infinium 610/660	8
HIGGINS 等 ^[15]						
国立神经疾病和中风研究所	高加索人	G/A	923	798	Illumina HumanHap330	8
ARMSTRONG 等 ^[16]						
挪威/瑞典	高加索人	G/A	1 380	1 295	TaqMan assay	8
爱尔兰	高加索人	G/A	354	360	TaqMan assay	7
KWON 等 ^[17]						
波兰	高加索人	G/A	343	312	TaqMan assay	7
美国	高加索人	G/A	616	633	TaqMan assay	7
GUO 等 ^[23]						
欧洲 15 个地区	高加索人	G/A	6 626	5 493	MALDI-TOF MS	6
DO 等 ^[18]						
中国	亚洲人	A/G	284	258	PCR	7
LIU 等 ^[19]						
中国	亚洲人	A/G	323	345	PCR	5
GAO 等 ^[20]						
中国	亚洲人	A/G	538	532	PCR-RFLP	6
RAN 等 ^[21]						
中国	亚洲人	A/G	448	452	TaqMan assay	6
PUSCHMANN 等 ^[22]						
新加坡/马来西亚	亚洲人	A/G	637	675	TaqMan assay	6
ZHOU 等 ^[24]						
伊朗	亚洲人	A/G	520	520	PCR-RFLP	5

2.2 meta 分析结果

15 篇文献包括 28 项独立研究(21 项高加索人群研究^[5,11-17,23]和 7 项亚洲人群研究^[18-24])纳入 meta 分析,共 74 715 名受试者(24 269 名 PD 患者和 50 446 名健康对照者),其中 63 778 名受试者(19 509 名 PD 患者和 44 269 名健康对照者)为高加索人,10 937 名受试者(4 760 名 PD 患者和 6 177 名健康对照者)为亚洲人。15 篇文献^[5,11-24]为混合人群的研究,各研究

间存在高度统计学异质性($I^2 = 56\%$, $P = 0.000 2$),采用随机效应模型进行 meta 分析。混合人群 rs3129882 变异与 PD 无关($OR = 1.04$, $95\% CI: 0.99 \sim 1.09$, $P = 0.120 0$)。7 篇文献^[18-24]为亚洲人群的研究,各研究间存在高度统计学异质性($I^2 = 68\%$, $P = 0.004 0$),采用随机效应模型进行 meta 分析。亚洲人群 rs3129882 变异与 PD 无关($OR = 0.99$, $95\% CI: 0.87 \sim 1.12$, $P = 0.820 0$)。9 篇文

献^[5,11-17,23]为高加索人群的研究,各研究间无统计学异质性($I^2=46\%$, $P=0.0100$),采用固定效应模型进行 meta 分析。高加索人群 rs3129882 变异与 PD

明显相关($OR=1.04$, $95\%CI:1.01\sim 1.08$, $P=0.0050$)。见表 2。

表 2 rs3129882 多态性与 PD 关系的亚组分析

人群	病例组/对照组 (n/n)	异质性检验		meta 分析结果			效应模型
		P	I^2 (%)	OR	95%CI	P	
混合人群 ^[5,11-24]	24 269/50 446	0.000 2	56	1.04	0.99~1.09	0.120 0	随机
亚洲人群 ^[18-24]	4 760/6 177	0.004 0	68	0.99	0.87~1.12	0.820 0	随机
高加索人群 ^[5,11-17,23]	19 509/44 269	0.010 0	46	1.04	1.01~1.08	0.005 0	固定

2.3 敏感度分析与发表偏倚

通过依次剔除高加索人群或亚洲人群中的研究进行敏感性分析发现结果和结论一致。使用 Revman 创建漏斗图评估两个亚组研究的发表偏倚风险见图 2。漏斗图没有明显的不对称性,高加索人群的 Begg's 检验 $P=0.291$, Egger's 检验 $P=0.186$, 亚洲人群的 Begg's 检验 $P=0.230$, Egger's 检验 $P=0.065$ 。

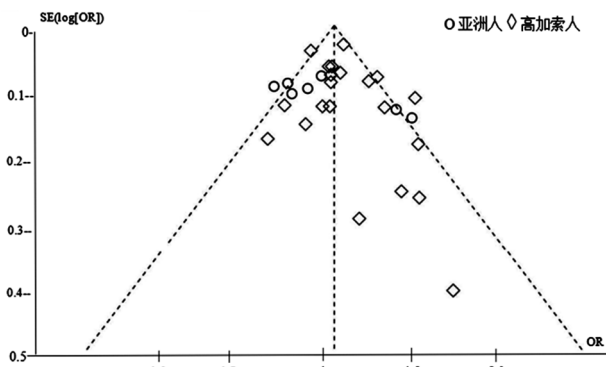


图 2 评价纳入研究发表偏倚的漏斗图

3 讨 论

研究表明,很多基因与 PD 的发病有关,目前,已经在家族性 PD 中发现了 18 个相关位点,在散发性 PD 中也发现了多个相关位点^[1-2]。最近一项对美国欧洲高加索人的研究发现,HLA 6 号染色体短臂 2 区 1 带 3 亚带 1 次亚带(6p21.3)区域与 PD 相关,且与 HLA-DRA rs3129882 关联性最高^[3]。然而,后续系列 PD 与 HLA-DRA rs3129882 的遗传关联研究却得到了不一致的结果^[4-6]。DO 等^[18]在高加索人群中进行的一项大规模全基因组关联,研究结果显示,rs3129882 与 PD 存在关联,而其他样本量较小的高加索人研究却没有发现这种关联^[19-21]。PUSCHMANN 等^[22]在爱尔兰和波兰混合人群中研究,结果甚至显示 rs3129882 的“G”等位基因与 PD 呈负相关。同时亚洲人群的几项 rs3129882 与 PD 关联的病例对照研究结果也不一致。中国大陆人群的两项研究显示,rs3129882 是 PD 的易感基因^[23-24],而中国台湾人群中的两项研究却未显示出这样的关联^[4,8],甚

至还有研究发现,rs3129882 多态性与新加坡和马来西亚华裔人群患 PD 的风险降低有关^[5]。最近一项包括中国、新加坡、韩国和日本等地区的亚洲混合人群的大规模病例对照研究也未能显示出这种关联^[6]。

本研究对 15 篇文献包括 28 项独立研究进行了 meta 分析,以评估 HLA-DRA rs3129882 在 PD 发病中的作用,结果显示,在混合人群或亚洲人群样本中未发现这种关联,但在高加索人中 rs3129882 与 PD 明显相关。这种在高加索人群和亚洲人群中 rs3129882 与 PD 的关联不一致很可能与不同种族和地理群体之间基因多态性的遗传变异(也称为群体亚结构)有关,在同一种族但不同地域人群中甚至存在重要的亚结构^[3]。HAMZA 等^[3]在高加索人群中观察到,rs3129882 风险等位基因的频率梯度范围在北欧受试者的 0.35 至南欧受试者的 0.46 之间,同样,在东亚华人人群中也有显著变动,其水平从中国大陆的 0.28 升高至中国台湾的 0.37^[4-5,8,23-24]。此外,值得注意的是,rs3129882 的次要等位基因从高加索人的鸟嘌呤“G”转换为亚洲人的腺嘌呤“A”^[3,18,23-24]。因此,如不考虑混合地域来源样本的种群亚结构,rs3129882 与 PD 无关,甚至是反向关联^[5]。未来对 HLA 区域的遗传变异和 PD 易感性研究应该按种族和地理来源进行仔细分层。

本研究虽已证实 rs3129882 与高加索人 PD 的风险有关联,但其潜在的分子机制仍有待于阐明。有研究表明,rs3129882 位点突变会影响 HLA-DR 和 HLA-DQ 的基因转录和选择性剪接,最终影响 HLA-DRA 和 HLA-DRB 抗原表达水平^[10]。另有研究表明,自发性 PD 或神经毒素 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的 PD 大脑 HLA-DR 抗原表达均显著上调^[25],长期使用非甾体抗炎药可显著降低 PD 的风险^[26-27]。表明神经炎症在 PD 发病机制中具有重要作用^[28]。因此,本研究发现并确认 HLA-DRA rs3129882 与高加索人 PD 发病相关,进一步证实了免疫系统在 PD 发病中的作用,为高加索人 PD 的治疗提供了新靶点。

但本研究仍存在局限性:(1)仅使用全基因组关

联研究和 meta 分析所采用的可加性遗传模型^[29],没有使用显性模型或隐性模型进行分析,无法获得所有研究中 3 种基因型的确切数量。今后应更多地关注显性和隐性模型下不同种族和地理来源人群中 HLA-DRA rs3129882 与 PD 的相关性。(2) 仅关注了 HLA-DRA rs3129882 一个基因多态性,越来越多的证据表明,在 HLA 区域内存在多个与 PD 相关的变异^[30]。今后应对 HLA 区域内受人群亚结构调整的 PD 相关变异进行全面系统分析,将有助于进一步解释关联研究结果的差异。

参考文献

- [1] VÁZQUEZ-VÉLEZ G E, ZOGHBI H Y. Parkinson's Disease Genetics and Pathophysiology [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2021, 44: 87-108.
- [2] BLAUWENDRAAT C, NALLS M A, SINGLETON A B. The genetic architecture of Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2): 170-178.
- [3] HAMZA T H, ZABETIAN C P, Tenesa A, et al. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(9): 781-785.
- [4] LIN C H, CHEN M L, TAI Y C, et al. Reaffirmation of GAK, but not HLA-DRA, as a Parkinson's disease susceptibility gene in a Taiwanese population [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2013, 162B(8): 841-846.
- [5] CHONG Y B, TAN L P, IBRAHIM N M, et al. Association of HLA locus variant in Parkinson's disease [J]. *Clin Genet*, 2013, 84(5): 501-504.
- [6] SHARMA M, IOANNIDIS J P, AASLY J O, et al. Large-scale replication and heterogeneity in Parkinson disease genetic loci [J]. *Neurology*, 2012, 79(7): 659-667.
- [7] PETERSON J, WELCH V, LOSOS M, et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [J]. *Ottawa*, 2011, 2(1): 1-12.
- [8] CHIANG H L, LEE-CHEN G J, CHEN C M, et al. Genetic analysis of HLA-DRA region variation in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(4): 391-393.
- [9] MCGEER P L, ITAGAKI S, BOYES B E, et al. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains [J]. *Neurology*, 1988, 38(8): 1285-1291.
- [10] MONTGOMERY S B, SAMMETH M, GUTIERREZ-ARCELUS M, et al. Transcriptome genetics using second generation sequencing in a Caucasian population [J]. *Nature*, 2010, 464(7289): 773-777.
- [11] PIHSTRØM L, AZELSSON G, BJØMARÅ K A, et al. Supportive evidence for 11 loci from genome-wide association studies in Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(6): 1708.
- [12] MATA I F, YEARTOUT D, ALVAREZ V, et al. Replication of MAPT and SNCA, but not PARK16-18, as susceptibility genes for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2011, 26(5): 819-823.
- [13] BEGG C B, MAZUMDAR M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias [J]. *Biometrics*, 1994, 50(4): 1088-1101.
- [14] HIGGINS J P, THOMPSON S G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis [J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1539-1558.
- [15] HIGGINS J P, THOMPSON S G, DEEKS J J, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560.
- [16] ARMSTRONG M J, OKUN M S. Diagnosis and treatment of parkinson disease: a review [J]. *JAMA*, 2020, 323(6): 548-560.
- [17] KWON H S, KOH S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
- [18] DO C B, TUNG J Y, DORFMAN E, et al. Web-based genome-wide association study identifies two novel loci and a substantial genetic component for Parkinson's disease [J]. *PLoS Genet*, 2011, 7(6): e1002141.
- [19] LIU X, CHENG R, VERBITSKY M, et al. Genome-wide association study identifies candidate genes for Parkinson's disease in an Ashkenazi Jewish population [J]. *BMC Med Genet*, 2011, 12: 104.
- [20] GAO J, NALLS M A, SHI M, et al. An exploratory analysis on gene-environment interactions for Parkinson disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(10): 2528.

- [21] RAN C, WILLOWS T, SYDOW O, et al. The HLA-DRA variation rs3129882 is not associated with Parkinson's disease in Sweden[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(7):701-702.
- [22] PUSCHMANN A, VERBEECK C, HECKMAN M G, et al. Human leukocyte antigen variation and Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17(5):376-378.
- [23] GUO Y, DENG X, ZHENG W, et al. HLA rs3129882 variant in Chinese Han patients with late-onset sporadic Parkinson disease[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 501(3):185-187.
- [24] ZHOU L L, ZHANG X, BAO Q Q, et al. Association analysis of PARK16-18 variants and Parkinson's disease in a Chinese population [J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(6):1029-1032.
- [25] LANGSTON J W, FORNO L S, TETRUD J, et al. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine exposure[J]. *Ann Neurol*, 1999, 46(4):598-605.
- [26] SINGH A, TRIPATHI P, SINGH S. Neuroinflammatory responses in Parkinson's disease: relevance of Ibuprofen in therapeutics[J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(1):5-14.
- [27] FYFE I. Aspirin and ibuprofen could lower risk of LRRK2 Parkinson disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(9):460.
- [28] MCGEER P L, MCGEER E G. History of innate immunity in neurodegenerative disorders [J]. *Front Pharmacol*, 2011, 2:77.
- [29] CANTOR R M, LANGE K, SINSHEIMER J S. Prioritizing GWAS results: a review of statistical methods and recommendations for their application[J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 86(1):6-22.
- [30] HILL-BURNS E M, FACTOR S A, ZABETIAN C P, et al. Evidence for more than one Parkinson's disease-associated variant within the HLA region[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27109.

(收稿日期:2022-02-27 修回日期:2022-06-29)

(上接第 4251 页)

- with low PEEP during surgery may induce lung inflammation [J]. *BMC Anesthesiol*, 2016, 16(1):47.
- [23] LEVIN M A, MCCORMICK P J, LIN H M, et al. Low intraoperative tidal volume ventilation with minimal PEEP is associated with increased mortality[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113(1):97-108.
- [24] KARSTEN J, LUEPSCHEN H, GROSSHERR M, et al. Effect of PEEP on regional ventilation during laparoscopic surgery monitored by electrical impedance tomography[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011, 55(7):878-886.
- [25] KIM J Y, SHIN C S, KIM H S, et al. Positive end-expiratory pressure in pressure-controlled ventilation improves ventilatory and oxygenation parameters during laparoscopic cholecystectomy[J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(5):1099-1103.
- [26] MEININGER D, BYHAHN C, MIERDL S, et al. Positive end-expiratory pressure improves arterial oxygenation during prolonged pneumoperitoneum [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49(6):778-883.
- [27] PARK H P, HWANG J W, KIM Y B, et al. Effect of pre-emptive alveolar recruitment strategy before pneumoperitoneum on arterial oxygenation during laparoscopic hysterectomy [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2009, 37(4):593-597.
- [28] WEINGATEN T N, WHALEN F X, WARNER D O, et al. Comparison of two ventilatory strategies in elderly subjects undergoing major abdominal surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(1):16-22.
- [29] ROTHEN H U, SPORRE B, ENGBERG G, et al. Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia may have a prolonged effect [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995, 39(1):118-125.
- [30] PARK S J, KIM B G, OH A H, et al. Effects of intraoperative protective lung ventilation on postoperative pulmonary complications in patients with laparoscopic surgery: prospective, randomized and controlled trial [J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(10):4598-4606.

(收稿日期:2022-03-12 修回日期:2022-06-13)