

· HIV 感染与慢性病危险因素 ·

HIV 感染者线粒体单倍群与神经认知障碍的关联研究

赵丹¹ 林海江² 魏倩¹ 陈潇潇² 宁晨曦¹ 乔晓彤¹ 许圆圆² 沈伟伟²
丁盈盈¹ 何纳¹

¹复旦大学公共卫生学院流行病学教研室 公共卫生安全教育部重点实验室,上海 200032; ²台州市疾病预防控制中心 318000

通信作者:林海江, Email:fudanlhj@qq.com; 何纳, Email:nhe@fudan.edu.cn

【摘要】 目的 探索 HIV 感染者线粒体单倍群的分布,并探讨其与神经认知障碍(NCD)的关联。**方法** 利用2017年1—12月浙江省台州市“HIV与衰老相关疾病前瞻性队列研究”基线数据,采用 Sanger 测序法对 HIV 感染者的线粒体基因进行全基因组测序和分型,使用简易精神状态量表(MMSE)对浙江省台州市 448 例 HIV 感染者进行问卷调查测量其 NCD 患病率,通过多因素 logistic 回归分析检验探索线粒体单倍群与 NCD 的关联。**结果** 448 例 HIV 感染者中,线粒体单倍群 D(19.6%, 88/448)、B(19.4%, 87/448)和 F(17.0%, 76/448)人数最多。NCD 患病率为 20.3%(91/448),单倍群 A、D、F 和 M7 的 HIV 感染者 NCD 患病率较高,分别为 23.1%(9/39)、21.6%(19/88)、26.3%(20/76)和 26.1%(12/46)。调整年龄、性别等混杂因素后,多因素 logistic 回归分析结果显示,与线粒体单倍群 A 的 HIV 感染者相比,单倍群 B、D、F、M7、M8、N9 及其他单倍群 HIV 感染者的 NCD 患病率差异无统计学意义。**结论** 本研究初步探索了 HIV 感染者中线粒体单倍群与 NCD 之间的关联性,未发现线粒体单倍群与 NCD 存在关联,未来需要大样本前瞻性队列研究。

【关键词】 HIV; 线粒体单倍群; 神经认知障碍

基金项目: 国家科技重大专项(2018ZX10721102-004)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.05.003

Association between mitochondrial haplogroups and neurocognitive disorder in HIV positive individuals

Zhao Dan¹, Lin Haijiang², Wei Qian¹, Chen Xiaoxiao², Ning Chenxi¹, Qiao Xiaotong¹, Xu Yuanyuan², Shen Weiwei², Ding Yingying¹, He Na¹

¹Department of Epidemiology, School of Public Health, Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of Education, Fudan University, Shanghai 200032, China; ²Taizhou Prefectural Center for Disease Control and Prevention, Taizhou 318000, China

Corresponding authors: Lin Haijiang, Email:fudanlhj@qq.com; He Na, Email:nhe@fudan.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the distribution of mitochondrial haplogroups and their correlation with neurocognitive disorder (NCD) in HIV positive individuals. **Methods** Baseline data were from the prospective cohort study of comparative HIV and aging research in Taizhou of Zhejiang province from January to December, 2017. A cross-sectional survey was performed in 448 HIV positive individuals. Sanger method was used for the sequencing and genotyping of whole mitochondrial genome of HIV positive individuals. NCD prevalence in the HIV positive individuals was assessed by Mini-mental State Examination (MMSE) in questionnaire interviews. Multivariable logistic regression analysis was performed to assess the associations between mtDNA haplogroups and NCD. **Results** In this sample, mitochondrial haplogroups D (19.6%, 88/448), B (19.4%, 87/448) and F(17.0%, 76/448) were the most predominant haplogroups. The overall prevalence rate of NCD was 20.3% (91/448), and was high in haplogroups A (23.1%, 9/39), D (21.6%, 19/88), F (26.3%, 20/76) and M7 groups (26.1%, 12/46), respectively. In multivariable logistic regression analysis after adjusting confounding factors, such as age and gender, compared with haplogroup A, there were no differences in the prevalence rate of NCD among HIV positive individuals with haplogroup B, D, F, M7, M8, N9, and others. **Conclusion** The study explored primarily correlation between mitochondrial haplogroups and NCD among HIV positive individuals and suggested that there is no significant association

between mitochondrial haplogroups and NCD, but further longitudinal investigation with large sample size of HIV positive population is needed to confirm this finding.

【Key words】 HIV; Mitochondrial haplogroups; Neurocognitive disorders

Fund program: National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10721102-004)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.05.003

HIV 感染者易患有神经认知障碍(neurocognitive disorders, NCD), 主要表现为获得性认知功能缺损、记忆力、注意力、处理信息的速度、精细运动功能障碍^[1]。自广泛开展抗病毒治疗以来, 严重 NCD 的患病率已经明显降低, 但轻度 NCD 的患病率依然很高^[1]。浙江省、云南省和安徽省 HIV 感染者 NCD 患病率为 40%, 高于普通人群^[2-3]。HIV 侵染可直接导致感染者发生 NCD, 其并发症如心血管疾病和慢性免疫反应也可加剧 NCD 的发生^[2]。

线粒体是重要的细胞器, 在产能、维持活性氧稳态和调控细胞凋亡方面发挥着重要的作用, 同时它与三羧酸循环和 β -氧化也有着复杂的联系^[4]。线粒体也是人体细胞内唯一拥有独立基因组的细胞器, 其基因组为双链 DNA, 全长约 16 500 碱基对(base pairs, bp)^[5], 可根据其核苷酸多态性进一步分为不同的单倍群(haplogroup)。研究发现线粒体单倍群与炎症、补体和凋亡基因的表达相关, 其基因在免疫调节方面发挥着重要作用^[6], 而持续的炎症反应被认为是导致 HIV 感染者大脑功能损伤的主要原因^[7]。外国已有研究对线粒体单倍群与 HIV 感染者的中枢神经病变和周围神经病变关联进行了探索, 但结果并不一致^[8-11]。目前, 尚未见亚洲 HIV 感染者线粒体单倍群与 NCD 的关联研究报道。因此, 根据线粒体基因突变与炎症反应的相关机制, 以及国外已报道的线粒体单倍群与神经退行性疾病的关联, 本研究通过研究特定线粒体单倍群是否会增加/降低 HIV 感染者 NCD 的发生, 初步探索在中国 HIV 感染者中线粒体单倍群与 NCD 的关联。

对象与方法

1. 研究对象: 2017 年浙江省台州市开展“HIV 与衰老相关疾病前瞻性队列研究”基线调查 18~80 周岁的 HIV 感染者, 其中 454 例参加了 2014—2015 年“HIV 感染者线粒体基因组单倍群分型研究”, 剔除数据缺失者 6 例, 纳入 448 例研究对象。研究对象均签署知情同意书。本研究获得复旦大学伦理委员会的审批。

2. 数据收集: 从我国艾滋病综合防治信息系统下载 HIV/AIDS 相关数据。人口学特征来自于基线

调查问卷, 由接受过培训的工作人员收集研究对象身高、体重和血压。生物学样本采集全血、血浆和外周血淋巴细胞富集液, 用于线粒体基因测序。HIV 确认试验采用免疫印迹法。

3. NCD 的定义: 采用简易精神状态量表(Mini-mental State Examination, MMSE)由接受过系统培训的当地 CDC 医务人员对 HIV 感染者进行面对面的神经认知问卷的测试。MMSE 包含 5 个部分: 定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力、语言能力。符合下列标准的则判为 NCD: ①文盲, MMSE 得分 ≤ 19 ; ②小学文化程度, MMSE 得分 ≤ 22 ; ③初中及以上文化程度, MMSE 得分 ≤ 26 ^[12]。

4. 线粒体 DNA 提取和测序: 采用 QIAamp DNA blood mini Kit(德国 Qiagen Hilden 有限公司)从外周血淋巴细胞中提取线粒体 DNA。采用 PCR 法对线粒体基因进行全长扩增并测序^[13-15]。用 LA Taq™ Version 2.0 plus dye Kits(上海生工生物工程股份有限公司)进行 PCR 扩增。PCR 扩增反应条件: 94 °C 预变性 1 min, 98 °C 变性 10 min, 67 °C 退火及延伸 5 min, 共进行 30 个循环, 72 °C 后延伸 10 min, 4 °C 保存。PCR 产物送测序公司(上海生工生物工程股份有限公司)用 47 条内引物进行测序^[13-15]。使用 Sequencher 5.4 软件(美国 Gene Codes 有限公司)对测序结果进行拼接, 与修正的剑桥序列(revised Cambridge Reference Sequence, rCRS)^[16]进行比对得到变异位点并使用 Mito Tools^[17]软件(www.mitotool.org)根据线粒体基因 16 版进化树(www.phylotree.org)进行线粒体单倍群的分型。

5. 统计学分析: 采用 SAS 9.11 软件进行统计分析。对于连续性变量, 采用 ANOVA 检验, 分类变量间率或构成比的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。单因素和多因素 logistic 回归分析用于检验线粒体单倍群和 NCD 的关联。双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本特征: 448 例研究对象中, ≥ 50 岁者占 39.3% (176/448), 男性占 72.3% (324/448), 初中及以上文化程度占 59.4% (266/448)。最近 CD₄⁺T 淋巴细

胞计数(CD₄) < 200 个/μl 的占 58.9%(264/448), 抗病毒治疗时间 ≥ 6 年的占 34.3%(154/448), 见表 1。

2. 线粒体单倍群分布: 线粒体单倍群 D(19.6%)、B(19.4%) 和 F(17.0%) 3 个单倍群的人数最多。此外还包括单倍群 A(8.7%)、M7(10.3%)、M8(8.3%), 包括 M8、亚单倍群 C 和 Z)、N9(5.3%, 包括亚单倍群 N9a 和 Y), 和“其他”单倍型群(11.4%, 包括单倍群 G、R9、R1、M1、M9、M10、M33、N1、L3 和 T2)。

3. NCD 患病率及其影响因素: 在 448 例 HIV 感染者中, NCD 患病率为 20.3%(91 例)。不同年龄 HIV 感染者患 NCD 的风险不同, 进行多因素 logistic 回归分析, 调整控制潜在的混杂因素后, 年龄 40 ~ 49 岁 (aOR=2.3, 95%CI: 1.0 ~ 5.4, P=0.042) 和 ≥ 50 岁 (aOR=3.4, 95%CI: 1.5 ~ 7.7, P=0.004) HIV 感染者比 < 40 岁的感染者更易患 NCD; 男性患 NCD 的风险低于女性 (aOR=0.4, 95%CI: 0.2 ~ 0.7, P=0.003); 初中及以上文化程度的感染者比文盲患

NCD 的风险低 (aOR=0.3, 95%CI: 0.1 ~ 0.9, P=0.033); 采用 2NRTIs+NVP 治疗方案的感染者比采用 2NRTIs+EFV 治疗方案的感染者患 NCD 的风险低 (aOR=0.2, 95%CI: 0.1 ~ 0.4, P<0.001)。

4. 线粒体单倍群与 NCD 关联分析: 采用 MMSE 测量 NCD, 平均得分为 26.4 分 (满分 30 分), 其中线粒体单倍群 B 和 M8 得分最高。定向力平均得分为 9.7 分 (满分 10 分), 线粒体单倍群 B、D、M7 和 N9 得分较高; 记忆力平均得分为 2.6 分 (满分 3 分), 线粒体单倍群 B、D 和 M8 得分较高; 注意力和计算力平均得分为 3.9 分 (满分 5 分), 线粒体单倍群 B 和 M8 得分较高; 回忆能力平均得分为 2.4 分 (满分 3 分), 线粒体单倍群 M8 得分较高; 语言能力平均得分为 7.9 分 (满分 9 分), 线粒体单倍群 D、M8 和 N9 得分较高。综合总体平均分以及各项测试的平均分来看, 线粒体单倍群为 B 和 M8 的 HIV 感染者神经认知测量结果较好。见表 2。

在本研究人群中, 91 名 (20.3%) HIV 感染者患 NCD, 其中属于线粒体单倍群 A、D、F 和 M7 的 HIV 感染者患 NCD 的比例较高, 分别为 23.1%、21.6%、26.3% 和 26.1%。调整年龄、性别、文化程度、抗病毒治疗药物、治疗时间和最低 CD₄ 这些混杂因素后, 多因素 logistic 回归分析结果显示, 与线粒体单倍群 A 的感染者相比, 单倍群 B、D、F、M7、M8、N9 及其他单倍群的 HIV 感染者的 NCD 患病率差异均无统计学意义。未发现线粒体单倍群与 NCD 存在关联。见表 3。

讨 论

线粒体单倍群的分布有明显的地域和种族特异性, 非洲人种单倍群以 L3、L0、L2、L1 为主, 亚洲人种单倍群主要是 A、B、M7、M8、D、F, 欧洲人种单倍群主要是 H、I、J、K、T、U、V、W^[18-21]。本研究人群的线粒体单倍群分布与我国普通人群的单倍群分布一致^[22]。

近年研究表明线粒体单倍群与寿命^[23]、神经退行性疾病^[24]、代谢性疾病和心血管疾病有关^[25-26]。在 HIV 感染者中, 仅在欧美和非洲人群中少量研究, 线粒体单倍群可能与代谢紊乱^[27]、中枢和周围神经病变^[8] 以及 AIDS 疾病进程有关^[28],

表 1 研究对象社会人口学及 HIV 感染相关特征

特征	合计 (n=448)	神经认知障碍 (n=91)	无神经认知障碍 (n=357)	χ ² 值	P值
年龄组(岁)				23.4	<0.001
<40	138(30.8)	11(12.1)	127(35.6)		
40 ~	134(29.9)	27(29.7)	107(30.0)		
≥50	176(39.3)	53(58.2)	123(34.4)		
性别				9.6	0.002
男	324(72.3)	54(59.3)	270(75.6)		
女	124(27.7)	37(40.7)	87(24.4)		
文化程度				35.7	<0.001
文盲	40(8.9)	20(22.0)	20(5.6)		
小学	142(31.7)	38(41.8)	104(29.1)		
初中及以上	266(59.4)	33(36.2)	233(65.3)		
BMI(kg/m ²)				4.7	0.096
<18.5	37(8.2)	8(8.8)	29(8.1)		
18.5 ~	309(69.0)	70(76.9)	239(67.0)		
≥24.0	102(22.8)	13(14.3)	89(24.9)		
高血压				1.9	0.165
否	334(74.6)	73(80.2)	261(73.1)		
是	114(25.4)	18(19.8)	96(26.9)		
抗病毒治疗药物				34.5 ^a	<0.001 ^a
2NRTIs+NVP	229(51.1)	22(24.2)	207(58.0)		
2NRTIs+EFV	215(48.0)	68(74.7)	147(41.2)		
其他	4(0.9)	1(1.1)	3(0.8)		
抗病毒治疗时间(年)				2.6	0.278
<5	179(40.0)	43(47.2)	136(38.1)		
5 ~	115(25.7)	20(22.0)	95(26.6)		
≥6	154(34.3)	28(30.8)	126(35.3)		
最近 CD ₄ (个/μl)				0.3	0.571
≥200	184(41.1)	35(38.5)	149(41.7)		
<200	264(58.9)	56(61.5)	208(58.3)		

注: ^aFisher 检验; 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%); NRTIs: 核苷类反转录酶抑制剂; NVP: 奈韦拉平; EFV: 依非韦仑

表 2 HIV 感染者线粒体单倍群中的简易精神状态量表得分($\bar{x} \pm s$)

特征	总体 (n=448)	单倍群 A (n=39)	单倍群 B (n=87)	单倍群 D (n=88)	单倍群 F (n=76)	单倍群 M7 (n=46)	单倍群 M8 (n=37)	单倍群 N9 (n=24)	其他单倍群 ^a (n=51)	P 值 ^b
总分	26.4±4.8	25.9±5.4	27.0±3.9	26.6±4.3	25.7±5.5	25.7±5.0	27.5±3.8	26.7±4.3	26.5±5.6	0.508
定向力	9.7±1.1	9.5±1.4	9.7±1.0	9.7±0.7	9.6±0.9	9.7±1.1	9.6±1.3	9.7±0.8	9.6±1.5	0.966
记忆力	2.6±0.7	2.5±0.9	2.7±0.7	2.7±0.6	2.5±0.8	2.6±0.7	2.8±0.6	2.6±0.6	2.6±0.8	0.348
注意力和计算力	3.9±1.7	3.8±1.8	4.2±1.4	3.7±1.8	3.7±1.8	3.5±1.8	4.1±1.5	3.9±1.6	4.0±1.6	0.234
回忆能力	2.4±0.8	2.3±0.9	2.4±0.8	2.4±0.8	2.2±1.0	2.3±0.9	2.6±0.7	2.3±0.8	2.4±0.8	0.425
语言能力	7.9±1.6	7.8±1.7	7.9±1.5	8.1±1.4	7.6±1.9	7.6±1.9	8.3±1.3	8.1±1.6	7.9±1.9	0.350

注：^a包括 G、R9、R1、M1、M9、M10、M33、N1、L3 和 T2；^b采用方差分析的 Levene 齐性检验法

表 3 HIV 感染者线粒体单倍群与神经认知障碍关联的 logistic 回归分析

线粒体单倍群	神经认知障碍患病率(%)	OR 值 (95%CI)	P 值	aOR 值 (95%CI) ^a	P 值
A	9/39(23.1)	1.0		1.0	
B	13/87(14.9)	0.6(0.2 ~ 1.5)	0.269	0.5(0.2 ~ 1.5)	0.235
D	19/88(21.6)	0.9(0.4 ~ 2.3)	0.852	0.9(0.3 ~ 2.6)	0.851
F	20/76(26.3)	1.2(0.5 ~ 2.9)	0.705	1.1(0.4 ~ 3.2)	0.851
M7	12/46(26.1)	1.2(0.4 ~ 3.2)	0.749	1.2(0.4 ~ 3.8)	0.777
M8	6/37(16.2)	0.6(0.2 ~ 2.0)	0.454	0.8(0.2 ~ 3.1)	0.763
N9	2/24(8.3)	0.3(0.1 ~ 1.6)	0.168	0.3(0.1 ~ 2.1)	0.241
其他 ^b	10/51(19.6)	0.8(0.3 ~ 2.2)	0.655	0.8(0.2 ~ 2.8)	0.788

注：^a调整了年龄、性别、文化程度、抗病毒治疗药物、治疗时间和最近 CD₄；^b其他单倍群包括 G、R9、R1、M1、M9、M10、M33、N1、L3 和 T2

但各研究结果并不一致。欧洲 HIV 感染者线粒体单倍群与脑脊液神经中枢炎性反应生物标志物表达不相关^[8]，但单倍群 J 是神经视网膜病变的保护因素^[29]。本研究并未发亚洲 HIV 感染者现线粒体单倍群与 NCD 存在关联。可能原因包括本研究线粒体单倍群种类多，单一种类单倍群构成相对较少，导致统计分析效能相对不足；而不同研究中用于测量 NCD 的问卷有所不同，也会导致结果不同；同时，本研究为横断面研究，仅能提供线粒体单倍群与 NCD 之间的因果关联线索。

线粒体单倍群是人类进化后形成的独特变异位点的组合方式，因此不同单倍群间的个体在氧化磷酸化水平和细胞功能上具有差异，从而导致不同单倍群患同一疾病的风险不同。线粒体在氧化应激、炎症反应和细胞能量代谢中发挥着重要作用，脑功能的正常运转依赖于线粒体产能，且氧化应激^[30]和炎症反应^[31]与神经退行性病变机制密切相关，因此线粒体 DNA 突变可能在 NCD 的发展中发挥着重要的作用。线粒体单倍群与退行性疾病的关联为探索单倍群对神经认知的作用提供了重要依据^[32]。在我国普通人群中，线粒体单倍群或与神经退行性疾病相关^[33-34]，但在 HIV 感染者中尚无此方面研究。

本研究发现，高年龄、女性和文化程度较低是

HIV 感染者患 NCD 的危险因素，与过往研究结果一致。最近研究发现美国的女性 HIV 感染者比男性更易患 NCD 且与人种有关^[35]；本课题组之前的横断面研究发现 HIV 感染、高年龄和文化程度较低是 NCD 的危险因素，而且年龄和 HIV 感染有交互作用^[2]。国外有研究发现最近 CD₄ 与神经认知相关^[36]，但本研究并未发现两者的关联。此外，本研究还发现，采用 2NRTIs + EFV 治疗方案的 HIV 感染者比采用 2NRTIs + NVP 的 HIV 感染者更易患 NCD。NVP 和 EFV 同属非核苷类反转录酶抑制剂 (NNRTIs)，且 NVP 比 EFV 的中枢神经系统渗透有效性高，NVP 能更好地抑制脑脊液病毒复制，脑脊液病毒载量越低，神经认知受损就会得到改善^[37]。抗病毒治疗显著降低了严重 NCD 的发生，但轻度 NCD 患病率仍然很高^[1]。

本研究存在不足。本研究为横断面研究，故在确定因果联系时受到限制；其次，由于目前我国抗病毒治疗覆盖率已近 90% 且对 HIV 感染者实施“发现即治疗”的策略，本研究对象全部为接受抗病毒治疗的 HIV 感染者，缺少抗病毒治疗前 HIV 感染者的 NCD 测量，因此，无法比较 HIV 感染者中的抗病毒治疗者与未抗病毒治疗者的线粒体单倍群与 NCD 之间的关联。

综上所述，本研究初步探索了 HIV 感染者中线粒体单倍群与 NCD 之间的关联性，未发现线粒体单倍群与 NCD 存在关联，仍需要前瞻性队列研究进行分论证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER study [J]. Neurology, 2010, 75(23): 2087-2096. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318200d727.
- [2] Ding YY, Lin HJ, Shen WW, et al. Interaction effects between HIV and aging on selective neurocognitive impairment [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2017, 12(4): 661-669. DOI: 10.1007/s11481-017-9748-3.
- [3] Joseph J, Achim CL, Boivin MJ, et al. Global neuro AIDS

- roundtable [J]. *J Neurovirol*, 2013, 19 (1) : 1–9. DOI: 10.1007/s13365–012–0143–9.
- [4] Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine [J]. *Annu Rev Genet*, 2005, 39: 359–407. DOI: 10.1146/annurev.genet.39.110304.095751.
- [5] Côté HCF, Brumme ZL, Craib KJP, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346 (11) : 811–820. DOI: 10.1056/NEJMoa012035.
- [6] Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, et al. Inherited mitochondrial DNA variants can affect complement, inflammation and apoptosis pathways: insights into mitochondrial-nuclear interactions [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23 (13) : 3537–3551. DOI: 10.1093/hmg/ddu065.
- [7] Clifford DB. HIV-associated neurocognitive disorder [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2017, 30 (1) : 117–122. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000328.
- [8] Samuels DC, Kallianpur AR, Ellis RJ, et al. European mitochondrial DNA haplogroups are associated with cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation in HIV infection [J]. *Pathog Immun*, 2016, 1 (2) : 330–351. DOI: 10.20411/pai.v1i2.156.
- [9] Azar A, Devlin K, Mell JC, et al. Mitochondrial haplogroup influences motor function in long-term HIV-1-infected individuals [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (10) : e0163772. DOI: 10.1371/journal.pone.0163772.
- [10] Hulgan T, Samuels DC, Bush W, et al. Mitochondrial DNA haplogroups and neurocognitive impairment during HIV infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61 (9) : 1476–1484. DOI: 10.1093/cid/civ527.
- [11] Kampira E, Kumwenda J, van Oosterhout JJ, et al. Mitochondrial DNA subhaplogroups L0a2 and L2a modify susceptibility to peripheral neuropathy in malawian adults on stavudine containing highly active antiretroviral therapy [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 63 (5) : 647–652. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3182968ea5.
- [12] Zhang ZX, Zahner GEP, Román GC, et al. Socio-demographic variation of dementia subtypes in China: methodology and results of a prevalence study in Beijing, Chengdu, Shanghai, and Xian [J]. *Neuroepidemiology*, 2006, 27 (4) : 177–187. DOI: 10.1159/000096131.
- [13] Zhang AM, Hu QX, Liu F-L, et al. Mitochondrial DNA haplogroup a decreases the risk of drug addiction but conversely increases the risk of HIV-1 infection in Chinese addicts [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53 (6) : 3873–3881. DOI: 10.1007/s12035–015–9323–y.
- [14] Kong QP, Yao YG, Sun C, et al. Phylogeny of east asian mitochondrial DNA lineages inferred from complete sequences [J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 73 (3) : 671–676. DOI: 10.1086/377718.
- [15] Wang HW, Jia XY, Ji YL, et al. Strikingly different penetrance of LHON in two Chinese families with primary mutation G11778A is independent of mtDNA haplogroup background and secondary mutation G13708A [J]. *Mutat Res*, 2008, 643 (1/2) : 48–53. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2008.06.004.
- [16] Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, et al. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA [J]. *Nat Genet*, 1999, 23 (2) : 147. DOI: 10.1038/13779.
- [17] Fan L, Yao YG. An update to MitoTool: using a new scoring system for faster mtDNA haplogroup determination [J]. *Mitochondrion*, 2013, 13 (4) : 360–363. DOI: 10.1016/j.mito.2013.04.011.
- [18] Malhi RS, Eshleman JA, Greenberg JA, et al. The structure of diversity within new world mitochondrial DNA haplogroups: implications for the prehistory of North America [J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 70 (4) : 905–919. DOI: 10.1086/339690.
- [19] Ballinger SW, Schurr TG, Torroni A, et al. Southeast Asian mitochondrial DNA analysis reveals genetic continuity of ancient mongoloid migrations [J]. *Genetics*, 1992, 130 (1) : 139–152.
- [20] Torroni A, Huoponen K, Francalacci P, et al. Classification of european mtDNAs from an analysis of three european populations [J]. *Genetics*, 1996, 144 (4) : 1835–1850.
- [21] Mishmar D, Ruiz-Pesini E, Golik P, et al. Natural selection shaped regional mtDNA variation in humans [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (1) : 171–176. DOI: 10.1073/pnas.0136.972100.
- [22] Xue FZ, Wang Y, Xu SH, et al. A spatial analysis of genetic structure of human populations in China reveals distinct difference between maternal and paternal lineages [J]. *Eur J Hum Genet*, 2008, 16 (6) : 705–717. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201998.
- [23] Niemi AK, Hervonen A, Hurme M, et al. Mitochondrial DNA polymorphisms associated with longevity in a Finnish population [J]. *Hum Genet*, 2003, 112 (1) : 29–33. DOI: 10.1007/s00439–002–0843–y.
- [24] van der Walt JM, Nicodemus KK, Martin ER, et al. Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of parkinson disease [J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 72 (4) : 804–811. DOI: 10.1086/373937.
- [25] Lal S, Madhavan M, Heng CK. The association of mitochondrial DNA 5178 C>a polymorphism with plasma lipid levels among three ethnic groups [J]. *Ann Hum Genet*, 2005, 69 (6) : 639–644. DOI: 10.1111/j.1529–8817.2005.00192.x.
- [26] Park KS, Chan JC, Chuang LM, et al. A mitochondrial DNA variant at position 16 189 is associated with type 2 diabetes mellitus in Asians [J]. *Diabetologia*, 2008, 51 (4) : 602–608. DOI: 10.1007/s00125–008–0933–z.
- [27] Sinxadi PZ, Dave JA, Samuels DC, et al. Mitochondrial genomics and antiretroviral therapy-associated metabolic complications in HIV-infected Black South Africans: a pilot study [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2013, 29 (7) : 1031–1039. DOI: 10.1089/aid.2012.0373.
- [28] Aissani B, Shrestha S, Wiener HW, et al. Mitochondrial DNA variation and virologic and immunological HIV outcomes in African Americans [J]. *AIDS*, 2014, 28 (13) : 1871–1878. DOI: 10.1097/qad.0000000000000371.
- [29] Hendrickson SL, Jabs DA, van Natta M, et al. Mitochondrial haplogroups are associated with risk of neuroretinal disorder in HIV-positive patients [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 53 (4) : 451–455. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181cb8319.
- [30] 龚晴丽, 李雪, 鲁严. 氧化应激相关性疾病中线粒体机制的研究进展 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2013, 35 (10) : 1540–1545. DOI: 10.11844/cjcb.2013.10.0080.
- [30] Gong QL, Li X, Lu Y. Update of mitochondrial mechanism under the diseases related to oxidative stress [J]. *Chin J Cell Biol*, 2013, 35 (10) : 1540–1545. DOI: 10.11844/cjcb.2013.10.0080.
- [31] López-Armada MJ, Riveiro-Naveira RR, Vaamonde-García C, et al. Mitochondrial dysfunction and the inflammatory response [J]. *Mitochondrion*, 2013, 13 (2) : 106–118. DOI: 10.1016/j.mito.2013.01.003.
- [32] Mancuso M, Filosto M, Orsucci D, et al. Mitochondrial DNA sequence variation and neurodegeneration [J]. *Hum Genomics*, 2008, 3 (1) : 71–78. DOI: 10.1186/1479–7364–3–1–71.
- [33] Chen YF, Chen WJ, Lin XZ, et al. Mitochondrial DNA Haplogroups and the risk of sporadic Parkinson's Disease in Han Chinese [J]. *Chin Med J*, 2015, 128 (13) : 1748–1754. DOI: 10.4103/0366–6999.159348.
- [34] Chu QH, Luo XG, Zhan XN, et al. Female genetic distribution bias in mitochondrial genome observed in Parkinson's Disease patients in northern China [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17170. DOI: 10.1038/srep17170.
- [35] Sundermann EE, Heaton RK, Pasipanodya E, et al. Sex differences in HIV-associated cognitive impairment [J]. *AIDS*, 2018, 32 (18) : 2719–2726. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002012.
- [36] Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors [J]. *J Neurovirol*, 2011, 17 (1) : 3–16. DOI: 10.1007/s13365–010–0006–1.
- [37] Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder [J]. *Top Antivir Med*, 2011, 19 (4) : 137–142.

(收稿日期:2018–12–20)

(本文编辑:斗智)