

TOMM40 基因多态性与血管性痴呆患者炎症状态及认知功能的关系

马 玥¹, 张 鹏², 张秀艳¹

摘要: 目的 探讨线粒体外膜 40 转位酶(TOMM40)基因多态性与血管性痴呆(VaD)患者炎症状态及认知功能的关系。方法 选取 2020 年 6 月—2022 年 12 月黑龙江省医院收治的 48 例 VaD 患者和 40 例年龄匹配的对照参与者。对患者的 TOMM40 (rs11556505)和 IL-10-592 A/C(rs1800872)多态性进行了测量,并使用神经心理状态评估可重复性系列测验(RBANS)评估患者的认知功能。结果 VaD 的主要影响在 RBANS 的所有子评分和总分分析中差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$, 均 $FDR < 0.001$)。TOMM40 rs11556505 多态性对语言得分有显著的主效应($F = 4.524, P = 0.034, \text{Cohen } f = 0.08$)。TOMM40×VaD 在即时记忆($F = 4.682, P = 0.031, \text{Cohen } f = 0.08$)和语言得分($F = 4.465, P = 0.035, \text{Cohen } f = 0.08$)中有显著的交互作用。双向 MANCOVA 分析(IL-10×TOMM40)显示,在 VaD 患者中,基因多态性在视觉空间/结构($F = 4.063, P = 0.045, FDR = 0.080, \text{Cohen } f = 0.13$)、语言($F = 12.031, P < 0.001, FDR = 0.006, \text{Cohen } f = 0.23$)、延迟记忆($F = 5.118, P = 0.025, FDR = 0.075, \text{Cohen } f = 0.23$)中观察到显著的相互作用。结论 在 VaD 中 IL-10-592 A/C 和 TOMM40 rs11556505 基因多态性对认知功能存在交互作用。这两种遗传多态性的影响方向取决于彼此的基因型。

关键词: 线粒体外膜 40 转位酶; 基因多态性; 血管性痴呆; 认知功能; 白细胞介素-10

中图分类号:R749.1+3

文献标识码:A

The relationship between TOMM40 gene polymorphism and inflammatory status and cognitive function in patients with vascular dementia MA Yue, ZHANG Peng, ZHANG Xiuyan. (Neurology Department II, Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin 150000, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between translocase of outer mitochondrial membrane 40 (TOMM40) gene polymorphism and inflammatory status and cognitive function in patients with vascular dementia (VaD). **Methods** From June 2020 to December 2022, 48 patients with VaD and 40 age-matched control participants were enrolled. TOMM40_rs11556505 and IL-10-592 A/C_rs1800872 polymorphisms were measured. The cognitive function of the patients was evaluated by using the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). **Results** The main effects of VaD were significant in all the analyses of the sub-scores and total score of RBANS (all $P < 0.001$, all $FDR < 0.001$). TOMM40_rs11556505 polymorphism had a significant main effect on language score ($F = 4.524, P = 0.034, \text{Cohen } f = 0.08$). TOMM40×VaD had significant interaction effects on immediate memory ($F = 4.682, P = 0.031, \text{Cohen } f = 0.08$) and language score ($F = 4.465, P = 0.035, \text{Cohen } f = 0.08$). The two-way multivariate analysis of covariance (IL-10×TOMM40) revealed significant interaction effects between their gene polymorphisms on visual space/structure ($F = 4.063, P = 0.045, FDR = 0.080, \text{Cohen } f = 0.13$), language ($F = 12.031, P < 0.001, FDR = 0.006, \text{Cohen } f = 0.23$), and delayed memory ($F = 5.118, P = 0.025, FDR = 0.075, \text{Cohen } f = 0.23$) in patients with VaD. **Conclusion** IL-10-592 A/C and TOMM40_rs11556505 gene polymorphisms have interaction effects on cognitive function, with their influence direction depending on each other's genotype.

Key words: Translocase of outer mitochondrial membrane 40; Gene polymorphism; Vascular dementia; Cognitive function; Interleukin-10

血管性痴呆(vascular dementia, VaD)是急性脑梗死的常见并发症,代表了心血管疾病和神经系统变性疾病如阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)之间的重要交叉^[1]。全基因组关联研究显示,邻近载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)基因座的遗传变异会增加 VaD 风险^[2]。研究发现,位于 APOE 基因的 5' 上游附近的线粒体外膜 40 转位酶(translocase of outer mitochondrial membrane 40, TOMM40),在 APOE 区显示出强烈的连锁不平衡,并可能与 VaD 的发病机制有关^[3]。TOMM40 是线粒体 TOMM 复合体的通道形成亚单位,是蛋白质输入线粒体所必需的^[4]。最近研究表明, TOMM40 rs11556505 多态性

与 AD 易感性显著相关^[5]。然而,rs11556505 多态性是否增加 VaD 风险的致病机制仍然未知。神经炎症系统是在 VaD 中具有主要致病和(或)介导作用的另一种途径。白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)是一种抗炎细胞因子,可以对抗促炎细胞因子如 IL-1、IL-2、IL-6、TNF- α 等,并被认为是大脑中免疫增殖和

收稿日期:2024-11-30;修订日期:2025-03-20

基金项目:黑龙江省卫生健康委科研课题(2020-260)

作者单位:(1. 黑龙江省医院神经内二科,黑龙江 哈尔滨 150000;2. 黑龙江省医院老年神经科,黑龙江 哈尔滨 150000)

通信作者:马 玥, E-mail:hdgg7432@163.com

炎症反应的负调节剂^[6]。在 *IL-10* 的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 中, rs1800872 (592 A/C) 多态性与 AD 的风险增加显著相关, 特别是在 A/A 基因型纯合的个体中^[7]。研究发现 *TOMM40* 对 *IL-10* 的产生具有调节有关^[8]。因此, 本研究在一组 VaD 患者中首先分别检测了 *TOMM40* rs11556505 和 *IL-10*-592 A/C 基因型对认知缺陷的影响; 然后分析两个基因多态性对认知缺陷的交互作用; 最后分别在 VaD 和健康对照组中进一步分析这种基因-基因相互作用的特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月—2022 年 12 月黑龙江省医院收治的 48 例 VaD 患者和 40 例年龄匹配的对照参与者, VaD 的诊断标准符合《血管性痴呆临床诊断标准探讨》相关规定。本研究中所有受试者均为汉族人, 并接受了完整的病史、体检和实验室检查。孕妇或哺乳期女性以及患有严重心、肾、肝等器质性病变或其他恶性病变者或药物/酒精滥用/依赖的受试者被排除在外。

1.2 临床评估 在采血当天, 由具有至少 5 年临床实践的精神病学家使用神经心理状态评估可重复性系列测验 (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS) 评估患者的认知功能。RBANS 已被翻译成中文, 其临床效度和重测信度已得到证实^[9]。RBANS 有 12 个子测验和 5 个年龄调整的指数得分, 包括即时记忆、视觉空间/结构、语言、注意力和延迟记忆, 它们可以共同计算出总分。

1.3 基因分型 用 Gentra Puregene 血液试剂盒 (美国 Qiagen 公司) 从血样中获得基因组 DNA。使用基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱 (MALDI-TOF MS) (美国 Sequenom 公司) 对 *IL-10* 和 *TOMM40* 多态性 rs1800872 和 rs11556505 进行基因分型。DNA 扩增使用的引物为: rs1800872, 正义 5'-GGTCATGGTGAGCACTACT-3', 反义 5'-AAAAGTTG-ATTCCTGGG-3'; rs11556505, 正义 5'-TCAC-CATCGAGATCAACCCC-3', 反义 5'-GAACGT-GGTTGTAACACCTG-3'。5% 的样本进行了额外的基因分型, 用于验证和质量控制, 误差率 < 0.1%。

1.4 统计学分析 使用 SPSS22.0 进行统计分析。使用 *t* 检验 (连续变量) 和 χ^2 检验 (分类变量) 比较 VaD 组和对照组之间的差异。应用 Fisher-exact 方法来验证所有受试者的 Hardy-Weinberg 遗传平衡。对于多因素分析, 使用双因素和三因素 MANCOVA, 其中, RBANS 分数是因变量。在三因素方差分析中, 年龄、受教育年限和性别定义为协变量。在基因型和 VaD 的双向 MANCOVA 中, 年龄、性别和教育年限也被用作协变量。在分别对 VaD 组和对照组进行的 *IL-10* 和 *TOMM40* 的双向分析中, 受教育年限是分析对照组的唯一协变量, 受教育年限、性别、发病年龄、病程是分析 VaD 组的协变量。FDR 校

正用于 6 个 RBANS 指数的多重比较校正, Bonferroni 校正用于所有事后分析。以 Cohen *f* 反应效应大小。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VaD 组和对照组的人口统计学参数和基因型频率 在人口统计学参数中, VaD 组和对照组之间的受教育年限、性别比例和年龄没有显著差异 (见表 1)。*IL-10* 和 *TOMM40* rs11556505 基因型在患者组和对照组的分布分别符合 Hardy-Weinberg 平衡 (*IL-10*: 对照组 $P = 0.665$, 患者 $P = 0.427$; *TOMM40*: 对照组 $P = 0.116$, 患者 $P = 0.901$)。两组间 *IL-10* 和 *TOMM40* 基因的分布差异无统计学意义 (见表 1)。

表 1 VaD 患者和健康对照者的人口统计学和基因多态性

变量	健康对照组 (<i>n</i> =40)	VaD 组 (<i>n</i> =48)	统计值	<i>P</i> 值
男性 [<i>n</i> (%)]	27 (67.50%)	36 (74.2%)	$\chi^2 = 0.412$	0.800
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.85 $\pm$ 13.37	66.36 $\pm$ 8.43	$F = 0.741$	0.505
受教育年限 ($\bar{x} \pm s$, 年)	9.42 $\pm$ 5.61	10.03 $\pm$ 6.29	$F = 1.145$	0.285
发病年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	-	62.33 $\pm$ 5.93	-	-
疾病持续时间 ($\bar{x} \pm s$)	-	4.02 $\pm$ 1.32	-	-
基因型 (<i>n</i>)				
<i>TOMM40</i> (CC/T)	20/20	23/25	$\chi^2 = 0.414$	0.520
<i>IL-10</i> (AA/C)	18/22	19/29	$\chi^2 = 0.881$	0.348
等位基因 (<i>n</i>)				
<i>TOMM40</i> (C/T)	57/23	66/30	$\chi^2 = 0.880$	0.348
<i>IL-10</i> (A/C)	53/27	60/36	$\chi^2 = 1.034$	0.309

2.2 *IL-10* 和 *TOMM40* 基因多态性对认知的影响 为了分析两种基因型对认知的影响, 进行了 2 次双向 MANCOVA 分析 (*IL-10* × VaD 和 *TOMM40* × VaD), 结果如表 2 所示。VaD 的主要影响在 RBANS 的所有子评分和总分的分析中差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$, 均 FDR < 0.001)。*TOMM40* rs11556505 多态性对语言得分有显著的主效应 ($F = 4.524$, $P = 0.034$, Cohen $f = 0.08$), *TOMM40* × VaD 在即时记忆 ($F = 4.682$, $P = 0.031$, Cohen $f = 0.08$) 和语言得分 ($F = 4.465$, $P = 0.035$, Cohen $f = 0.08$) 中有显著的交互作用; 但是这些差异都没有通过多重比较校正 (主效应: 语言 FDR = 0.199; 交互作用: 即时记忆 FDR = 0.105, 语言 FDR = 0.105)。事后分析显示, 在 VaD 组中, *TOMM40* C/C 携带者的即时记忆 [(61.75 $\pm$ 1.67) vs (67.49 $\pm$ 1.61), $P = 0.011$, Cohen $f = 0.1$] 和语言得分 [(84.36 $\pm$ 1.26) vs (88.92 $\pm$ 1.21), $P = 0.007$, Cohen $f = 0.11$] 显著低于 *TOMM40* T 携带者, 但在健康对照组中差异无统计学意义。

表2 VaD和多态性(IL-10或TOMM40)对RBANS评分的影响

RBANS 参数	VaD		多态性(P)		VaD×P	
	F 值	P 值	F 值	P 值	F 值	P 值
IL-10-592						
即时记忆	44.296	<0.001	0.525	0.469	0.025	0.875
视觉空间/结构	13.017	<0.001	0.667	0.414	0.511	0.475
语言	38.238	<0.001	0.230	0.631	0.330	0.566
注意力	12.624	<0.001	1.161	0.282	1.245	0.265
延迟记忆	77.438	<0.001	0.215	0.643	0.641	0.424
总分	31.169	<0.001	0.071	0.790	0.125	0.724
TOMM40 rs11556505						
即时记忆	45.980	<0.001	3.381	0.066	4.682	0.031
视觉空间/结构	12.189	0.001	0.070	0.792	0.756	0.385
语言	41.240	<0.001	4.524	0.034	4.465	0.035
注意力	11.620	0.001	0.005	0.945	0.817	0.367
延迟记忆	82.900	<0.001	0.021	0.884	2.405	0.121
总分	33.080	<0.001	0.649	0.421	2.589	0.108

2.3 IL-10 和 TOMM40 基因多态性对认知的交互作用 在三向 MANCOVA 分析(表3)中,除了 VaD, 在 IL-10 和 TOMM40 基因型中都没有发现主要影响。事后分析显示,在具有 TOMM40 C/C 基因型的个体中,与 IL-10 C 携带者相比,IL-10 A/A 携带者在视觉空间/结构 ($F=6.057, P=0.014, FDR=0.028, \text{Cohen } f=0.1$)、语言($F=6.679, P=0.001, FDR=0.006, \text{Cohen } f=0.13$)、延迟记忆 ($F=6.679, P=0.021, FDR=0.032, \text{Cohen } f=0.10$) 和 总 分 ($F=6.679, P=0.005, FDR=$

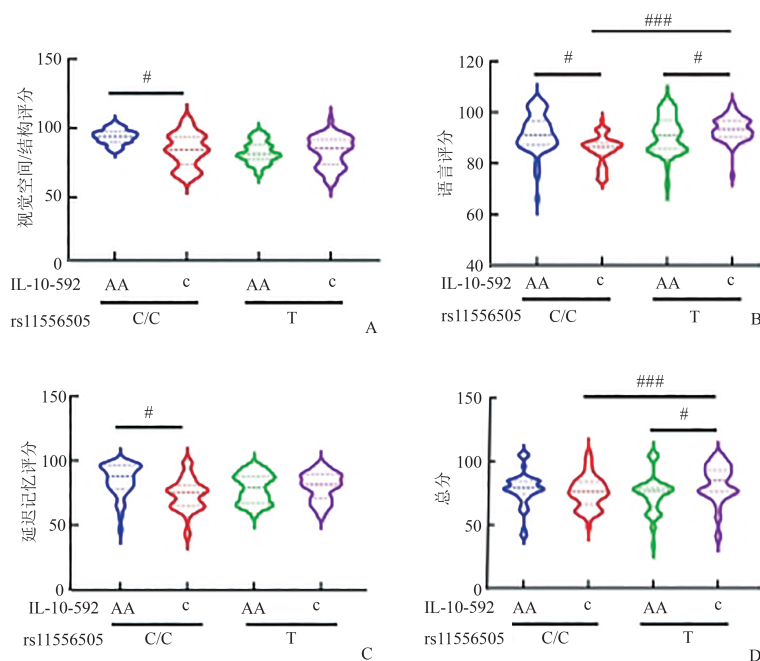
$0.015, \text{Cohen } f=0.11$) 更高(图1)。然而,在 TOMM40 T 基因型人群中发现了相反的结果。在该人群中,与 IL-10 C 携带者相比,IL-10 A/A 携带者在这4个指标中往往表现出较低的分数,并且语言和总分的差异显著 ($P<0.05$)。另一方面,在具有 IL-10 C 基因型的个体中,TOMM40 C/C 携带者倾向于显示较低的分数,并且语言和总分的差异显著 ($P<0.05$)。这些结果表明,IL-10 和 TOMM40 基因型对认知的影响方向是相互依赖的。

表3 VaD、IL-10 基因多态性和 TOMM40 基因多态性对 RBANS 评分的影响

变量	即时记忆		视觉空间/结构		语言		注意力		延迟记忆		总分	
	F 值	P 值	F 值	P 值	F 值	P 值	F 值	P 值	F 值	P 值	F 值	P 值
VaD	45.178	<0.001	11.639	<0.001	41.089	<0.001	12.357	<0.001	79.768	<0.001	31.438	<0.001
TOMM40(T)	2.375	0.124	0.005	0.932	2.404	0.122	0.134	0.714	0.242	0.623	0.371	0.542
IL-10(I)	0.344	0.558	0.752	0.386	0.091	0.763	1.147	0.285	0.257	0.612	0.151	0.698
VaD×T	4.179	0.041	0.598	0.440	3.091	0.079	0.840	0.360	1.769	0.184	2.294	0.087
VaD×I	0.000	0.997	0.635	0.426	0.627	0.429	1.159	0.282	0.833	0.362	0.780	0.780
T×I	2.251	0.134	6.057	0.014	10.715	0.001	2.626	0.106	5.354	0.021	7.831	0.005
VaD×T×I	0.070	0.792	0.374	0.541	3.756	0.053	0.821	0.365	1.683	0.195	0.155	0.694

2.4 VaD 患者和健康对照者的 IL-10× TOMM40 相互作用 为了分别分析患者和健康志愿者中 TOMM40 和 IL-10 多态性的相互作用,在两组中都进行了双向 MANCOVA 分析(IL-10× TOMM40)(表4)。在 VaD 患者中,基因多态性在视觉空间/结构 ($F=4.063, P=0.045, FDR=0.080, \text{Cohen } f=0.13$)、语言 ($F=12.031, P<0.001,$

$FDR=0.006, \text{Cohen } f=0.23$)、延迟记忆 ($F=5.118, P=0.025, FDR=0.075, \text{Cohen } f=0.23$) 中观察到显著的相互作用。在健康对照组中,基因多态性在注意力得分显示出显著的相互作用 ($F=3.985, P=0.047, \text{Cohen } f=0.1$),但它没有通过校正 ($FDR=0.228$)。基因多态性的相互作用在 VaD 患者中比健康对照组更显著。



注: A:视觉空间/结构; B,语言; C,延迟记忆; D,总分。#表示 $P<0.05$,### $P<0.001$ 。

图1 事后检验比较IL-10和TOMM40基因型结果图示

表4 患者组和健康对照组中IL-10和TOMM40多态性对RBANS评分的影响

RBANS参数	TOMM40		IL-10		TOMM40 × IL-10	
	F值	P值	F值	P值	F值	P值
健康对照组						
即时记忆	0.271	0.603	0.332	0.565	0.977	0.323
视觉空间/结构	0.537	0.464	0.006	0.939	2.504	0.114
语言	0.009	0.925	0.719	0.397	1.389	0.239
注意力	1.151	0.284	0.007	0.934	3.985	0.047
延迟记忆	2.811	0.094	0.109	0.741	0.661	0.417
总分	0.901	0.343	0.333	0.564	3.098	0.079
VaD组						
即时记忆	3.940	0.048	0.018	0.892	0.745	0.389
视觉空间/结构	0.109	0.741	1.081	0.300	4.063	0.045
语言	2.621	0.107	0.079	0.778	12.031	0.001
注意力	0.015	0.904	2.275	0.133	0.243	0.623
延迟记忆	0.051	0.822	0.527	0.469	5.118	0.025
总分	0.731	0.394	0.076	0.783	3.781	0.053

3 讨论

本研究旨在调查IL-10和TOMM40基因多态性对VaD患者认知缺陷的影响。我们的结果表明,在VaD患者中,IL-10-592A/C基因多态性对RBANS测量的认知维度没有显著影响。然而,TOMM40 rs11556505基因多态性对语言指数有主效应,与VaD在即时记忆和语言指数上有交互作用,与性别在即时记忆和总RBANS评分上有交互作用,但所有效应大小都不超过0.1。更重要的是,在多个认知指

数中发现了TOMM40和IL-10多态性之间的显著相互作用(效应大小从0.1到0.13),包括视觉空间/结构、语言、延迟记忆和RBANS总分,表明IL-10和TOMM40基因型对认知的作用方向是相互依赖的。此外,TOMM40和IL-10基因多态性之间的相互作用在VaD患者中的效应(效应大小从0.13到0.23)比在健康对照组中(效应大小=0.1,仅在注意力得分中)更显著。

在这项研究中,我们从IL-10调节区的多个SNP中选择了592 A/C (rs1800872)作为主要研究对象,主要是因为先前的研究表明,该SNP与VaD的风险增加显著相关^[10,11]。此外,还有研究还发现,592 A/C与AD和其他痴呆危险因素显著相关^[12]。然而,在这项研究中,VaD组和健康对照组之间的592 A/C基因型分布没有显著差异,并且592 A/C对认知没有显著影响。这种显著效果的缺乏可能是由于症状持续时间长和相关调脂、抗栓、控制血糖、降压、改善脑循环等基础治疗掩盖了IL-10基因多态性对认知的影响^[13]。另一方面,TOMM40 rs11556505的多态性在语言和即时记忆的RBANS指数中显示出对认知表现的一些影响。在VaD组中,TOMM40 C/C携带者RBANS得分明显低于T携带者。动物研究表明,通过使用转基因小鼠,TOMM40 rs11556505可以影响认知功能,即C等位基因与认知能力差有关,而T等位基因具有相反的作用^[3]。临床研究表明,有TOMM40 C/C的患者表现出较差的认知能力^[5],这与我们的结果一致。此外,TOMM40 rs11556505介导的线粒体功能障碍,导致更多的活性氧进入脑组织,进而影响脑组织功能,可能与VaD的致病分子通路相互作用^[3];这些可能解释了为什么TOMM40基因

多态性的影响主要存在于 VaD 患者中。

IL-10 作为一种抗炎细胞因子,具有神经保护作用;并且由于 *IL-10*-592 的 A 等位基因可以增加 *IL-10* 的启动子活性,因此它通常与功能改善相关^[14]。这项研究最重要的结果是发现了 *IL-10* 和 *TOMM40* 基因多态性对认知功能的相互作用。我们的结果表明 *IL-10*-592 A/C 基因型对不同 *TOMM40* rs11556505 基因型携带者认知功能的相反作用。在 *TOMM40* C/C 携带者中,*IL-10* A/A 基因型与较好的认知功能相关,但在 *TOMM40* T 携带者中,*IL-10* A/A 与较差的认知功能相关。先前研究证实,rs11556505 T 等位基因携带 ($OR=1.06, 95\%CI 1.01\sim1.87$) 与轻度认知功能障碍患病风险增加显著相关^[15],表明 *IL-10* A/A 携带者可在 *TOMM40* C/C 携带者中更好保护认知功能。然而,rs11556505 仅作为启动子调节子,这种多态性对 *IL-10* 表达的影响仍不确定,也可能被有条件地调节。越来越多的证据表明,在神经系统中,炎症系统的平衡比抗炎更重要^[16]。最近的一项临床前研究也表明,增加炎症反应可以快速改善神经炎症水平降低的动物的认知功能^[17]。这些证据表明,在不同的炎症状态下,*IL-10*-592 A/C 基因型对认知的影响可能是不同的。*TOMM40* 多态性介导的线粒体功能也可能导致不同的炎症状态,这可以解释为什么 *IL-10*-592A/C 的作用依赖于 *TOMM40* 基因型。

对患者和健康对照的单独分析表明,健康对照的 *IL-10*×*TOMM40* 相互作用具有与 VaD 患者相似的模式,但只有 RBANS 注意力指标达到显著水平。这可能是因为 *TOMM40* 对正常线粒体功能至关重要,这与注意力和工作记忆密切相关^[4]。*TOMM40* 基因型单独对认知功能的影响也主要体现在即时记忆和注意力指标上。在 VaD 患者中,*TOMM40* 和 *IL-10* 主要影响不同的认知维度,表明基因型效应和 VaD 之间存在潜在的相互作用,因为后者可以显著影响线粒体功能障碍和神经炎症系统^[18]。这些结果表明,这种遗传多态性的相互作用应该在未来更大的人群或其他相关疾病中进一步研究,如阿尔茨海默病。

总之,在 VaD 中,*IL-10*-592 A/C 和 *TOMM40* rs-11556505 基因多态性对认知功能具有交互作用。这两种遗传多态性的影响方向取决于彼此的基因型。本研究结果表明,在炎症系统和线粒体功能的平衡中可能存在一种相互作用的调节剂,二者以一种整合的方式调节 VaD 患者的认知功能。

伦理学声明: 本研究方案经黑龙江省医院伦理委员会审批(批号:20190102),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 马玥负责实验操作、研究过程的实施、设计论文、撰写论文、修改论文;张鹏负责数据收集、统计学分析、绘制图表;张秀艳负责拟定写作思路,指导撰写论文并最后定稿。

【参考文献】

[1] 周佳琪,刘勇夏,浩楠宫,等. 活性氧与血管性痴呆关系的研究

进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(11): 788-791.

- [2] Nazarian A, Loika Y, He L, et al. Genome-wide analysis identified abundant genetic modulators of contributions of the apolipoprotein E alleles to Alzheimer's disease risk[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(11): 2067-2078.
- [3] Gui W, Qiu C, Shao Q, et al. Associations of vascular risk factors, *APOE* and *TOMM40* polymorphisms with cognitive function in dementia-free Chinese older adults: A community-based study[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 617773.
- [4] Lee EG, Chen S, Leong L, et al. *TOMM40* RNA transcription in Alzheimer's disease brain and its implication in mitochondrial dysfunction[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(6): 871.
- [5] Chen YC, Chang SC, Lee YS, et al. *TOMM40* genetic variants cause neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 4085.
- [6] Chen RF, Braidy N, Xu YH, et al. Macrophage- and microglia-related chemokines are associated with small vessel (white matter) vascular dementia: A case-control study[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2021, 50(5): 454-459.
- [7] Toral-Rios D, Franco-Bocanegra D, Rosas-Carrasco O, et al. Evaluation of inflammation-related genes polymorphisms in Mexican with Alzheimer's disease: A pilot study[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 148.
- [8] Bonaroti J, Abdelhamid S, Kar U, et al. The use of multiplexing to identify cytokine and chemokine networks in the immune-inflammatory response to trauma[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(16): 1393-1406.
- [9] Tian Y, Wang D, Fan F, et al. Differences in cognitive deficits in patients with methamphetamine and heroin use disorder compared with healthy controls in a Chinese Han population[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 117: 110543.
- [10] Palm F, Aigner A, Pussinen PJ, et al. Association of a multigenetic pro-inflammatory profile with ischaemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(2): 170-176.
- [11] Fakhraie G, Parvini F, Ghanavi J, et al. Association of *IL-10* gene promoter polymorphisms with susceptibility to pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliative and primary open-angle glaucoma[J]. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1): 32.
- [12] Vargas-Alarcón G, Juárez-Cedillo E, Martínez-Rodríguez N, et al. Association of interleukin-10 polymorphisms with risk factors of Alzheimer's disease and other dementias (SADEM study)[J]. *Immunol Lett*, 2016, 177: 47-52.
- [13] Chow YY, Verdonschot M, McEvoy CT, et al. Associations between depression and cognition, mild cognitive impairment and dementia in persons with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 185: 109227.
- [14] Saremi L, Shafizadeh M, Esmailzadeh E, et al. Assessment of *IL-10*, *IL-1β* and *TNF-α* gene polymorphisms in patients with perimplantitis and healthy controls[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(3): 2285-2290.
- [15] 孙晓娅,向莹君,王立群,等. 肥胖和认知功能相关基因及其交互作用与轻度认知功能障碍的相关性研究[J]. *精神医学杂志*, 2022, 35(4): 385-389.
- [16] Heinemeyer T, Stemmet M, Bardien S, et al. Underappreciated roles of the translocase of the outer and inner mitochondrial membrane protein complexes in human disease[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(1): 23-40.
- [17] Zhang Y, Xu H, Wang J, et al. Transient upregulation of immune activity induced by adolescent social stress is involved in cognitive deficit in adult male mice and early intervention with minocycline[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 374: 112136.
- [18] 周美丽,任煜,管琦,等. 慢性脑低灌注致血管性痴呆的脑白质病变机制研究进展[J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2023, 40(7): 622-627.

引证本文:马玥,张鹏,张秀艳. *TOMM40* 基因多态性与血管性痴呆患者炎症状态及认知功能的关系[J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2025, 42(6): 529-533.