

CTNNA 基因家族遗传培育效应与缺血性脑卒中的关联分析

吴婧娴¹, 郑柳燕¹, 于 欢¹, 王淮蓉¹, 解舒婷¹, 陈雅霖¹, 李 腾¹, 王梦莹^{2,3}, 秦雪英^{1,2}, 吴 涛^{1,2}, 陈大方^{1,2}, 武轶群^{1,2△}, 胡永华^{1,2}

[1. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 北京 100191; 2. 重大疾病流行病学教育部重点实验室(北京大学), 北京 100191; 3. 北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京 100191]

[摘 要] **目的:** 评估亲代基因型对子代缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)风险的遗传培育效应, 并解析该效应的父源与母源差异。**方法:** 依托“北方农村地区居民常见慢性非传染性疾病家系队列研究”, 选取核心家系、同胞对等, 检测 CTNNA 基因家族(CTNNA1、CTNNA2、CTNNA3)的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)。以子代为单位推断亲代未传递给子代的等位基因, 构建线性混合效应模型, 评估亲代未传递等位基因对子代 IS 的遗传培育效应, 并对比其与个体遗传效应的差异, 区分父源、母源效应, 同时构建统计量 η 评估两者的相对大小。**结果:** 共纳入 530 个家系的 1 005 名子代, 其中 IS 患者共 308 例(30.6%), 平均年龄 56.3 岁。共识别了 16 个具有 IS 遗传培育效应的独立 SNPs(9 个位于 CTNNA2, 6 个位于 CTNNA3, 1 个位于 CTNNA1), 效应值为 $-0.282 \sim 0.480$, rs117741773 (CTNNA2) 的效应最强($0.480, 95\% CI: 0.278 \sim 0.682$); 其中, 仅 4 个 SNPs 兼具个体遗传效应, 且方向与遗传培育效应相反。亲本特异性分析显示, 12 个 SNPs 呈单一亲本遗传培育效应, 4 个仅表现为父源效应(效应值: $-0.298 \sim 0.945, \eta: 1.21 \sim 63.83$), 8 个仅表现为母源效应(效应值: $-0.489 \sim 0.602, \eta: 0.03 \sim 0.44$)。**结论:** CTNNA 基因家族中存在多个具有遗传培育效应的 IS 易感位点, 且不同亲本来源效应存在异质性, 提示亲本特异性遗传培育效应在 IS 病因中具有重要作用。

[关键词] 遗传培育效应; 亲本特异性; 缺血性卒中; CTNNA 基因家族; 基因-环境相互作用

[中图分类号] R181.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2026)03-0528-08

doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2026.03.012

Association analysis between genetic nurturing effects of CTNNA gene family and ischemic stroke

WU Jingxian¹, ZHENG Liuyan¹, YU Huan¹, WANG Huairong¹, XIE Shuting¹, CHEN Yalin¹, LI Teng¹, WANG Mengying^{2,3}, QIN Xueying^{1,2}, WU Tao^{1,2}, CHEN Dafang^{1,2}, WU Yiqun^{1,2△}, HU Yonghua^{1,2}

[1. Department of Epidemiology and Biostatistics, Peking University School of Public Health, Beijing 100191, China; 2. Key Laboratory of Epidemiology of Major Disease (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China; 3. Department of Nutrition and Food Hygiene, Peking University School of Public Health, Beijing 100191, China]

ABSTRACT Objective: To evaluate the genetic nurture effect of parental genotypes on the risk of ischemic stroke (IS) in offspring and to elucidate the parental origin-specific differences in this effect. **Methods:** This study utilized data from the “Family Cohort of Common Chronic Non-communicable Diseases in Rural Areas of Northern China”. A total of 530 core families and sibling pairs were selected, comprising 1 005 offspring. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) within the CTNNA gene family (CTNNA1, CTNNA2 and CTNNA3) were detected. Using offspring as the unit of analysis, parental non-transmitted alleles were inferred based on Mendelian inheritance principles. Rigorous quality control was implemented for genotype imputation, ensuring high reliability of the inferred data. Linear mixed-effects models were constructed to estimate the genetic nurture effect of non-transmitted alleles on offspring IS. These models compared differences between genetic nurture effects and individual genetic effects, distinguished between paternal and maternal effects, and calculated the statistic η to assess the relative magnitude of parental effects. **Results:** A total of 1 005 offspring from 530 families were included, comprising 308 IS patients (30.6%) with a mean age of 56.3 years. Sixteen independent SNPs associated with IS genetic nurture effects were identified (9 in CTNNA2, 6 in CTNNA3, and 1 in CTNNA1). The effect sizes ranged from -0.282 to 0.480 , with rs117741773 (CTNNA2) showing the strongest effect ($0.480, 95\% CI: 0.278 \sim 0.682$). Only four of these SNPs exhibited concurrent individual genetic effects, which acted in the opposite direction to the genetic nurture effects. Parent-of-origin specific analysis revealed

△ Corresponding author's e-mail, qywul18@163.com

网络出版时间:2026-04-09 14:35:35 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20260409.1129.007.html>

that 12 SNPs exhibited genetic nurture effects from a single origin; 4 showed exclusively paternal effects (effect size: -0.298 to 0.945 ; η : 1.21 to 63.83), and 8 showed exclusively maternal effects (effect size: -0.489 to 0.602 ; η : 0.03 to 0.44). **Conclusion:** This study provides evidence that multiple IS susceptibility loci within the *CTNNA* gene family exhibit significant genetic nurture effects. The findings highlight the complex interplay between inherited genetics and the family environment. The heterogeneity of these effects based on parental origin underscores the significant role of parent-specific genetic nurture in the etiology of IS, offering new insights for understanding the missing heritability in stroke genetics. **KEY WORDS** Genetic nurture effect; Parent-of-origin specific; Ischemic stroke; *CTNNA* gene family; Gene-environment interactions

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是我国居民首位的致死、致残原因^[1],呈现显著的家族聚集性特征,其发病涉及遗传与环境因素之间的复杂作用^[2]。既往研究显示,由亲代基因型所塑造的家庭环境(如生活方式等)对心脑血管健康具有持续性影响,即使个体成年后脱离该环境,IS 发病风险仍可升高约 25%^[3]。随着对基因-环境复杂作用研究的不断深入,遗传培育效应这一概念近年来被提出,用以阐释亲代基因型通过塑造家庭教养环境、行为模式等“培育”因素,对子代表型产生的间接作用^[4]。这种效应近期在教育成就、2 型糖尿病、精神疾病、肥胖等多种复杂性状中被相继报道^[4-13],且其效应量随子代年龄增长呈累积性放大^[14]。值得注意的是,2024 年的一项养子研究为 IS 的遗传培育效应提供了关键证据,在排除养子女携带养父母 IS 风险位点的生物遗传影响后,单纯暴露于患病养父母所营造的家庭环境,亦可使养子女成年后的 IS 风险增加约 41%^[15],这提示亲代养育行为与生活方式对子代 IS 发病具有独立于生物遗传的显著影响,遗传培育效应可能在 IS 的病因组分中占据重要位置。

然而,由于 IS 属于晚发性疾病,收集父母双方的基因组信息面临极大挑战,导致当前针对 IS 遗传培育效应的实证研究仍十分匮乏。基于此,本研究依托持续随访的家系队列资源^[16],探索 IS 的遗传培育效应。候选基因策略依托明确的生物学假设,在初步探索特定效应时更为高效精准^[17-18],因此,本研究聚焦近期亚洲人群新发现的 IS 易感基因簇——*CTNNA* 基因家族^[19-20],该基因家族编码的 α -连环蛋白深度参与脑缺血病理过程^[21-23],并广泛涉及多巴胺奖赏及记忆等神经环路^[24-25],影响吸烟、饮酒等与 IS 相关的行为^[26-28]。近期的影像遗传学研究还发现,母亲教育程度等家庭养育环境在 *CTNNA2* 影响子代神经发育的过程中发挥关键作用^[29],提示 *CTNNA* 基因家族可能通过亲代行为及家庭环境对子代产生遗传培育效应。本研究旨在以该基因家族为切入点,评估亲代基因型对子代 IS 风

险的遗传培育效应,并进一步解析该效应的父源与母源差异,为深化认识 IS 发生中遗传与环境的复杂作用提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用家系设计,依据孟德尔遗传定律推断父母未传递给子代的等位基因,评估其对子代 IS 的遗传培育效应。

1.2 研究对象

研究对象来源于“北方农村地区居民常见慢性非传染性疾病家系队列研究”^[16],调查现场位于北京市房山区 9 个乡镇。研究对象基本资料已于 2005 年 6 月至 2017 年 8 月收集完成,并持续随访。该队列已获得北京大学生物医学伦理委员会批准(IRB00001052-13027)。

本研究以核心家系及同胞对等家系人群为研究对象,为保证后续术语使用统一,同胞对中的个体亦统一称为“子代”。

家系研究对象的纳入标准:(1)子代年龄 ≥ 18 周岁;(2)子代疾病史相关信息完整;(3)所有家系成员的外周血生物样本均保存完整;(4)家系成员均完成全基因组芯片检测;(5)家系成员均签署知情同意书。排除标准:(1)家系成员患有心脑血管相关的单基因遗传病,如伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)等;(2)子代关键信息缺失或存在逻辑错误;(3)子代疾病史的现场调查信息与医院病历核对结果不一致;(4)家系成员任一人的外周血生物样本质量及数量不合格;(5)家系成员任一人的全基因组芯片检测质量控制不合格。

根据以上纳入、排除标准,我们共纳入包含 1 005 名子代个体的 530 个家系开展研究,其中包括核心家系 143 个,其余可推断亲本基因型的同胞对等家系 387 个。

1.3 流行病学调查资料的收集

采用面对面的调查方式,由经过统一培训的调查员采用标准化调查问卷对研究对象的一般人口学特征、疾病史、家族史、用药史、行为生活方式等进行调查。体格检查由经过培训的调查员和护士进行。

1.4 IS 的诊断与分型

IS 的诊断信息通过现场问卷调查、医院病历资料核查等多种途径进行确认。现场问卷获得研究对象经二级及以上医院的诊断信息后,项目组前往就诊医院获取研究对象的病历资料(包括就诊记录及影像学等辅助检查结果),随后由项目组内有资质的神经内科医生根据病历信息,对研究对象的 IS 状态进行确认并进行 TOAST 分型[TOAST 是缺血性脑卒中根据病因进行的国际通用分类标准,即治疗急性缺血性脑卒中试验(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)]。未患 IS 的研究对象需经过非卒中状态确证问卷确认^[30]。

1.5 基因型检测

采集研究对象的空腹静脉血,采用盐析法提取 DNA,以紫外分光光度法测定 DNA 浓度。使用 Illumina ASA 芯片测定等位基因,使用 Shapeit2 软件进行基因型定相^[31],经质量控制后获得基于原始基因芯片数据的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)共 500 599 个。采用 IMPUTE 2 软件^[32],以千人基因组计划的三期数据为参考模板进行等位基因填补^[33],对填补后的数据进行严格质量控制,剔除了填补信息分数(imputation information score, INFO) < 0.7、缺失率 > 5%、次要等位基因频率(minor allele frequency, MAF) < 1% 的 SNPs,最终获得 5 210 112 个 SNPs 位点。

本研究聚焦于 *CTNNA* 基因家族的两个基因,分别为 *CTNNA1* (chr5: 137946656-138270723)、*CTNNA2* (chr2: 79412357-80875905)、*CTNNA3* (chr10: 67672276-69455927)。为避免连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)对统计效能的影响,仅纳入独立 SNPs(窗口 100 kb,滑动步长 5 kb,LD 值 $r^2 < 0.6$)进行分析^[34],三个基因分别包含 70、473 和 579 个 SNPs,其中基于原始基因芯片的 SNPs 分别为 24、473、188 个。

1.6 统计学分析

采用均值 ± 标准差或频数(构成比)对子代研究对象的 basic 情况进行描述。利用 Snipar 软件包(<https://github.com/AlexTISYoung/SNIPar>)识别亲代未传递给子代个体的等位基因^[35-36],通过构建线性混合效应模型识别其对子代 IS 的遗传培育效应,

并进一步纳入父亲与母亲各自未传递的等位基因,解析父源与母源的遗传培育效应。

1.6.1 识别亲代未传递基因型 在具备完整双亲基因型信息的核心家系中,通过与子代基因型比对,识别亲代未传递的等位基因。对于双亲基因型信息不完整的家系(如不完整核心家系或同胞对),首先依据孟德尔遗传定律推断亲本平均基因型,再与子代基因型比对,确定未传递的等位基因^[35-36]。例如,在缺少父母一方基因型信息的不完整核心家系中,通过父母一方的基因型信息及所有子代个体的基因型信息,推断缺失的父母一方的基因型;在缺少父母双方基因型信息的同胞对中,利用同胞对共享父母各一半遗传信息的原理推至父母双方的平均基因型。为确保上述推断结果的可靠性,本研究对推断结果进行了全基因组的质量评估,结果显示,在所有 SNPs 中,高质量 SNPs(基因分型错误率 < 0.1)占比达 87.56%,整体平均孟德尔错误率仅为 0.83%,表明推断质量良好且可靠,可进行后续分析。

1.6.2 评估遗传培育效应 构建子代患病状态与包含子代等位基因与父母未传递等位基因的线性混合效应模型^[35-36]: $Y_{ij} = \beta_{nt} \bar{g}_{NT} + \delta g_{ij} + Cov_{ij} + \varepsilon_{ij}$, 其中, Y_{ij} 表示家系 j 中子代个体 i 的表型(患病状态); g_{ij} 表示家系 j 中子代个体 i 的等位基因; $\bar{g}_{NT}$ 表示家系 j 中父母未传递等位基因组成的基因型平均值; β_{nt} 表示家系 j 中由父母未传递等位基因对子代表型的遗传培育效应; δ 表示排除了遗传培育效应后,子代自身等位基因对自身表型的遗传效应,后文统称为个体遗传效应; Cov_{ij} 表示子代个体的年龄、性别等协变量, ε_{ij} 表示随机误差。此外,为进一步理解遗传培育、个体遗传两类效应的特征,本研究还构建了子代患病状态与子代等位基因的线性模型以计算总遗传效应,用以综合反映遗传培育效应和个体遗传效应^[4],该模型为: $Y_{ij} = \beta_{TGS} \bar{g}_{ij} + Cov_{ij} + \varepsilon_{ij}$, 其中, β_{TGS} 表示总遗传效应,为遗传培育和生物遗传的叠加效应。基于上述模型,可获得父母未传递的 *CTNNA* 等位基因对子代 IS 风险的遗传培育效应(β_{nt})、子代自身 *CTNNA* 等位基因的个体遗传效应(δ),以及未考虑遗传培育效应时的总遗传效应(β_{TGS})。统计学显著性阈值均设定为 $P < 0.01$ 。

1.6.3 评估父源及母源的遗传培育效应 针对已识别出的具有遗传培育效应的 SNPs,进一步区分父亲与母亲各自未传递等位基因的遗传培育效应,构建模型如下: $Y_{ij} = \beta_{np} g_{pNT} + \beta_{nm} g_{mNT} + \delta g_{ij} + Cov_{ij} + \varepsilon_{ij}$, 其中, g_{pNT} 和 g_{mNT} 分别表示家系 j 中父亲和母亲

未传递给子代的等位基因; β_{np} 和 β_{nm} 分别表示家系*j*中由父亲和母亲未传递给子代的等位基因对子代表型产生的父源和母源的遗传培育效应。统计学显著性阈值设定为 $P<0.05$ 。此外,构建统计量 η ($\eta = \left| \frac{\beta_{np}}{\beta_{nm}} \right|$),以评估父源和母源遗传培育效应的相对大小。

2 结果

2.1 研究对象的基本特征

研究共纳入 1 005 名子代研究对象,来自 530 个家系,其中 IS 患者 308 例(30.6%)。相较于未患病者,IS 患者的平均年龄较大,男性比例较高,高血压及高脂血症的患病率较高($P<0.05$,表 1)。

表 1 子代研究对象的基本特征
Table 1 Basic characteristics of offsprings

Items	Offsprings without IS (<i>n</i> = 697)	Offsprings with IS (<i>n</i> = 308)	Total Offsprings (<i>n</i> = 1 005)	<i>P</i> value
Age/years, $\bar{x} \pm s$	54.5 ± 10.8	60.5 ± 7.8	56.3 ± 10.4	<0.001
Gender, <i>n</i> (%)				0.002
Male	386 (55.4)	203 (65.9)	589 (58.6)	
Female	311 (44.6)	105 (34.1)	416 (41.4)	
Marital status, <i>n</i> (%)				0.961
Married	612 (89.3)	267 (89.0)	879 (89.2)	
Other status	73 (10.7)	33 (11.0)	106 (10.8)	
Educational status, <i>n</i> (%)				<0.001
Primary school and below	234 (34.1)	148 (48.8)	382 (38.6)	
Junior high school	313 (45.6)	121 (39.9)	434 (43.9)	
Senior high school and above	139 (20.3)	34 (11.2)	173 (17.5)	
Hypertension, <i>n</i> (%)	340 (57.1)	217 (73.3)	557 (62.4)	<0.001
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	157 (26.7)	89 (29.7)	246 (27.7)	0.393
Hyperlipidemia, <i>n</i> (%)	181 (34.9)	132 (50.4)	313 (40.1)	<0.001
BMI/(kg/m ²), $\bar{x} \pm s$	26.3 ± 3.8	26.3 ± 3.6	26.3 ± 3.5	0.780

IS, ischemic stroke; BMI, body mass index.

2.2 遗传培育效应

在 CTNNA 基因家族中,共识别出 16 个与 IS 相关、具有遗传培育效应的独立 SNPs,其中 9 个位于 CTNNA2,6 个位于 CTNNA3,1 个位于 CTNNA1。这些 SNPs 的遗传培育效应估计值(β_{nr})为 -0.282 ~ 0.480(表 2),其中,位于 CTNNA2 的 rs117741773 呈现出最强的遗传培育效应(0.480; 95% CI: 0.278 ~ 0.682),此外,位于 CTNNA1 的 rs76210266 (0.362; 95% CI: 0.108 ~ 0.615)和位于 CTNNA2 的 rs78592910(0.361; 95% CI: 0.136 ~ 0.586)同样表现出了较强的遗传培育效应。

为进一步阐明遗传培育效应的作用特征,本研究还估计了上述 16 个 SNPs 对 IS 风险的个体遗传效应与总遗传效应,并对以上三类效应特征进行比较(图 1),结果显示,在上述 16 个呈现遗传培育效应的 SNPs 中,仅 4 个位点同时表现出具有统计学意义的个体遗传效应。值得注意的是,所有 SNPs 的

遗传培育效应和个体遗传效应的效应估计值均呈现相反的作用方向,两类效应相互抵消,导致总遗传效应几近消失。

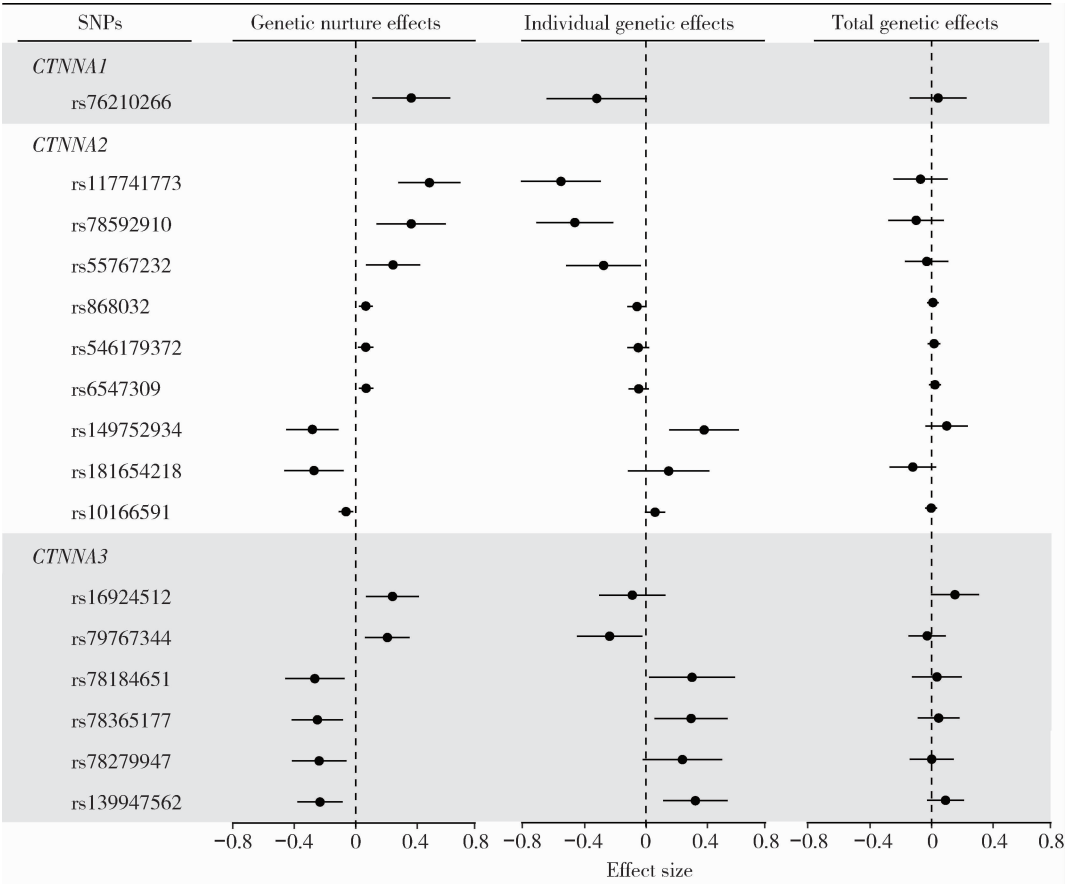
2.3 父源与母源遗传培育效应

针对上述 16 个 SNPs 进一步开展亲本来源特异性分析,结果显示共 12 个 SNPs 表现出单一亲本来源的遗传培育效应,其中,4 个 SNPs(rs181654218、rs117741773、rs55767232 和 rs78592910)仅表现出父源特异性遗传培育效应,所有位点均位于 CTNNA2,效应估计值为 -0.298 ~ 0.945;另有 8 个 SNPs 仅表现出母源特异性遗传培育效应,效应估计值为 -0.489 ~ 0.602,其中 1 个 SNPs(rs76210266)位于 CTNNA1,3 个(rs546179372、rs6547309、rs149752934)位于 CTNNA2,4 个(rs16924512、rs78184651、rs78365177、rs78279947)位于 CTNNA3。未观察到同时具有父源与母源遗传培育效应的 SNPs(图 2)。

表 2 具有遗传培育效应的 16 个 IS 易感位点
Table 2 Sixteen SNPs with genetic nurture effects on IS

SNPs	A1	A2	MAF	β_{nT} (95% CI)	P value
<i>CTNNA1</i>					
rs76210266	T	C	0.011	0.362 (0.108, 0.615)	5.21×10^{-3}
<i>CTNNA2</i>					
rs117741773	A	G	0.011	0.480 (0.278, 0.682)	3.29×10^{-6}
rs78592910	A	C	0.011	0.361 (0.136, 0.586)	1.64×10^{-3}
rs55767232	G	A	0.019	0.243 (0.067, 0.419)	6.84×10^{-3}
rs868032	C	T	0.496	0.065 (0.020, 0.111)	4.68×10^{-3}
rs546179372	T	TA	0.355	0.065 (0.016, 0.115)	9.90×10^{-3}
rs6547309	C	A	0.408	0.068 (0.019, 0.116)	5.58×10^{-3}
rs149752934	T	C	0.019	-0.282 (-0.452, -0.113)	1.11×10^{-3}
rs181654218	T	C	0.016	-0.272 (-0.465, -0.079)	5.71×10^{-3}
rs10166591	C	T	0.373	-0.063 (-0.111, -0.016)	8.67×10^{-3}
<i>CTNNA3</i>					
rs16924512	G	A	0.013	0.239 (0.067, 0.412)	6.50×10^{-3}
rs79767344	C	T	0.027	0.206 (0.062, 0.351)	5.21×10^{-3}
rs78184651	C	T	0.015	-0.267 (-0.460, -0.074)	6.79×10^{-3}
rs78365177	T	C	0.021	-0.250 (-0.417, -0.083)	3.37×10^{-3}
rs78279947	C	G	0.020	-0.238 (-0.416, -0.061)	8.56×10^{-3}
rs139947562	A	G	0.026	-0.233 (-0.380, -0.085)	2.01×10^{-3}

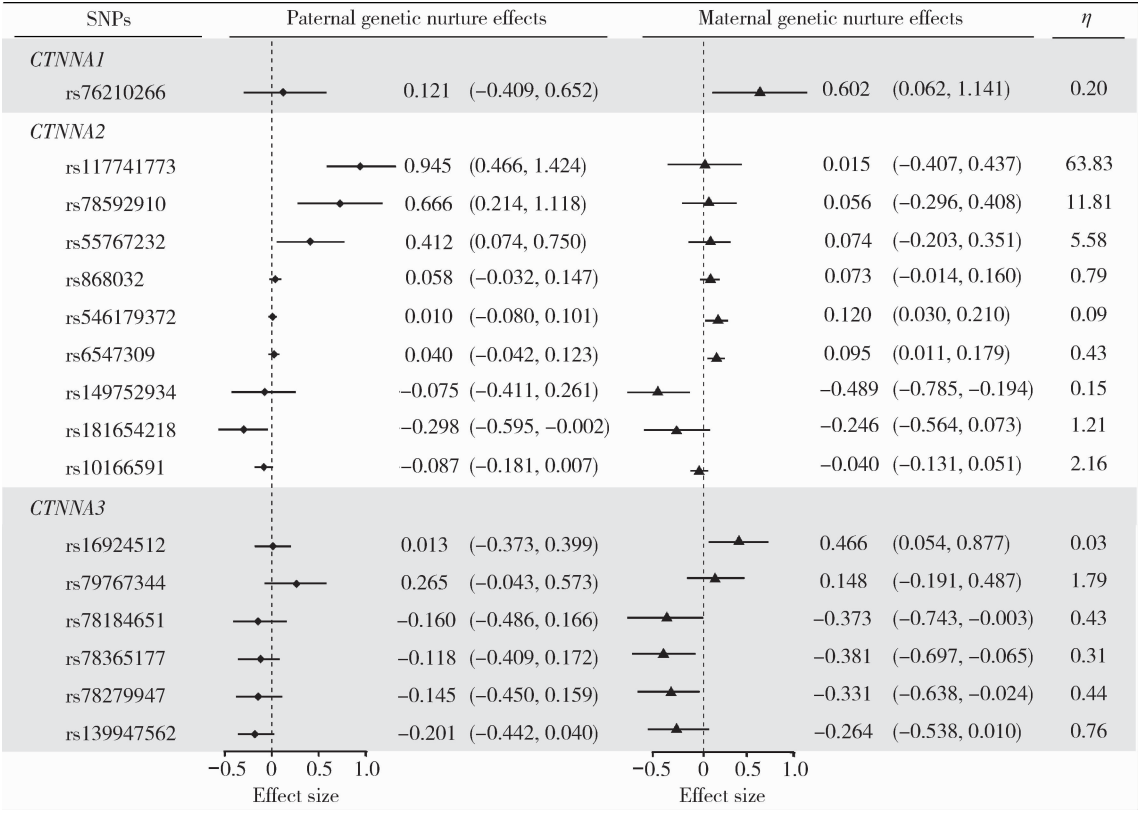
IS, ischemic stroke; SNPs, single nucleotide polymorphisms; A1, effect allele; A2, reference allele; MAF, minor allele frequency; β_{nT} , genetic nurture effects; CI, confidence interval.



IS, ischemic stroke; SNPs, single nucleotide polymorphisms.

图 1 16 个 IS 易感位点的遗传培育效应、个体遗传效应和总遗传效应

Figure 1 Genetic nurture effects, individual genetic effects and total genetic effects of 16 SNPs on IS



IS, ischemic stroke; SNPs, single nucleotide polymorphisms; η , the ratio of the absolute values of paternal genetic nurture effect to maternal genetic nurture effect.

图2 16个IS易感位点的父源与母源遗传培育效应
Figure 2 Paternal and maternal genetic nurture effects of 16 SNPs on IS

针对上述 12 个仅呈现单一亲本特异性遗传培育效应的 SNPs,我们进一步进行了不同亲本来源的效应估计值对比分析,结果显示,同一位点父源与母源遗传培育效应的作用方向基本一致,但二者的效应量相对大小存在显著的量级差异。上述 4 个仅表现为父源特异性效应的位点,均呈现父源效应估计值显著高于母源效应的规律,亲本效应比值(η)为 1.21 ~ 63.83;上述 8 个仅表现为母源特异性效应的位点,均呈现母源效应估计值显著高于父源效应的特征,亲本效应比值(η)为 0.03 ~ 0.44(图 2)。

3 讨论

本研究采用家系设计,依据孟德尔遗传定律识别父母未传递给子代的 CTNNA 等位基因,发现其中 16 个 SNPs 与子代 IS 风险相关,具有遗传培育效应。包括本课题组的前期研究在内的多项研究结果表明,肥胖^[4-5]、血脂^[6]、糖尿病^[7]、吸烟^[8-9]、饮酒^[8, 10]等多个 IS 危险因素均存在遗传培育效应,这提示遗传培育效应是遗传与环境复杂作用的重要形式,在 IS 的发生发展中发挥重要作用。

值得注意的是,遗传培育效应的作用方向均与

个体遗传效应相反,致使总遗传效应均趋近于零。这种现象与 Young 等^[35]的研究结果一致,若不纳入父母基因型信息,仅基于个体层面数据将无法有效拆分各类遗传效应组分,进而可能低估或忽视这些 SNPs 对 IS 发生的潜在影响。鉴于遗传培育效应反映了遗传与环境之间的复杂作用,对阐明复杂疾病的病因具有重要价值,因此准确识别与解析该效应组分,是精准定位复杂疾病易感基因的必要前提。本研究发现部分 SNPs(rs117741773、rs78592910、rs149752934 和 rs139947562)同时表现出显著的遗传培育效应与个体遗传效应,表明遗传因素对子代 IS 风险的影响并非单一途径,而是基因与环境共同作用的结果,这提示即便对于具有直接生物学效应的位点,由家庭环境介导的遗传培育效应仍是风险传递的重要路径,从而为基因与环境在 IS 发生发展中的复杂机制提供了有力证据。

此外,鉴于父母在塑造家庭环境中的角色差异^[37-38],为精细解析父源与母源特异性遗传培育效应的相对贡献,本研究进一步开展了亲本来源特异性分析,发现父母双方的效应方向相似但强度存在一定差异。研究发现两类位点无重叠,表明父母双

方可能经由不同的遗传位点发挥遗传培育效应,同时,两类位点的亲源特异性效应均表现出较强的异质性,即特定亲源位点的亲本自身效应强度明显高于另一亲本,提示父母通过 *CTNNA* 基因家族影响子代 IS 的路径存在明显的亲源不对称性。这种不对称性可能源于父母在行为模式及家庭环境塑造中的角色差异,既往研究表明,母亲往往更深度地参与子代养育及社会化过程^[39],对子代高危行为(如吸烟、饮酒)的发生发展具有重要影响^[37],这一现象在中国传统的社会文化背景下尤为显著^[40-41]。本研究以吸烟、饮酒为中介变量进行了初步探索,结果显示母源位点(rs6547309、rs76210266、rs149752934)在两者中表现出显著的中介效应,而父源位点均未检测出中介效应,与上述假设相符。然而,遗传培育效应的具体作用模式及亲源特异性位点的作用机制仍有待深入探索。

本研究评估了 *CTNNA* 基因家族对 IS 的遗传培育效应,并比较了父源与母源效应的异同,为解析 IS 的遗传与环境复杂病因提供了重要线索。本研究仍存在一定局限性:(1)遗传培育效应属于基因-环境相互作用,其效应依赖于特定家庭环境,且由于人群行为模式深受社会文化背景塑造,致使该效应在不同人群中存在较大差异,既往对于体重指数的研究在冰岛^[4]、荷兰^[5]、英国^[35]等不同人群的遗传培育效应估计值不一致亦印证了这一点。本研究聚焦于中国北方农村人群,其独特的社会人口学特征及疾病风险分布一定程度上限制了结果的外推性。然而,中国北方农村社会家庭结构紧密、亲属互动频繁,为评估遗传培育效应提供了较为理想的研究样本,且研究现场地处脑卒中高发带^[16],不仅提供了充足的疾病终点事件,更有利于在高危背景下揭示中国人群特异性家庭环境因素(如亲源特异性行为模式)在 IS 发病中的具体作用路径,对深入理解其遗传与环境病因具有重要价值。(2)受限于样本规模与遗传培育效应分析本身具有探索性质,为减少遗漏潜在的真实信号,本研究在独立 SNPs 的界定上保留了相对宽松的 LD 阈值,亦未采用严格的多重检验校正(Bonferroni 校正),因此存在一定的假阳性风险。尽管如此,本研究观测到的遗传培育效应与个体遗传效应方向相反的现象,以及个体遗传效应估计值与既往的研究结果相符^[4,19-20,35],均提示本研究结果仍具有较高可靠性。(3)IS 作为晚发性疾病,因双亲资料获取困难导致高质量家系样本较为匮乏,是当前开展此类研究的普遍瓶颈^[42]。本研究所依托的人群作为现有较大规模的 IS 家系队

列,未来需持续扩大样本规模以不断深化和完善相关研究。

综上所述,本研究在 *CTNNA* 基因家族中识别出了 16 个具有遗传培育效应的 IS 易感位点,并发现不同亲本来源的遗传培育效应存在异质性,结果提示了遗传培育效应在 IS 病因中的重要性,为解析复杂疾病中遗传与环境的相互作用提供了新的科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明 武轶群、胡永华、秦雪英、吴婧娴:提出研究思路;武轶群、吴婧娴:设计研究方案,撰写论文;吴婧娴、郑柳燕、于欢、王淮蓉、解舒婷、陈雅霖、李腾:收集、分析、整理数据;王梦莹、秦雪英、吴涛、陈大方、武轶群、胡永华:对论文进行总体把关和审定。所有作者均参与论文修改,并对最终文稿进行审读和确认。

参考文献

- [1] Ma Q, Li R, Wang L, et al. Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990 - 2019: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12): e897 - e906.
- [2] Campbell BCV, Khatri P. Stroke [J]. *Lancet*, 2020, 396(10244): 129 - 142.
- [3] Glymour MM, Avendaño M, Berkman LF. Is the 'stroke belt' worn from childhood?: Risk of first stroke and state of residence in childhood and adulthood [J]. *Stroke*, 2007, 38(9): 2415 - 2421.
- [4] Kong A, Thorleifsson G, Frigge ML, et al. The nature of nurture: Effects of parental genotypes [J]. *Science*, 2018, 359(6374): 424 - 428.
- [5] Ghatan S, de Vries J, Pingault JB, et al. Genetic nurture: Estimating the direct genetic effects of pediatric anthropometric traits [J]. *Hum Mol Genet*, 2025, 34(20): 1744 - 1752.
- [6] Zhou Z, Ma Y, Li X, et al. Indirect genetic effects of ADIPOQ variants on lipid levels in a sibling study of a rural Chinese population [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(1): 161.
- [7] Li X, Zhou Z, Ma Y, et al. Genetic nurture effects on type 2 diabetes among Chinese Han adults: A family-based design [J]. *Bio-medicines*, 2025, 13(1): 120.
- [8] Saunders GRB, Liu M, Vrieze S, et al. Mechanisms of parent-child transmission of tobacco and alcohol use with polygenic risk scores: Evidence for a genetic nurture effect [J]. *Dev Psychol*, 2021, 57(5): 796 - 804.
- [9] Sotoudeh R, Harris KM, Conley D. Effects of the peer metagenomic environment on smoking behavior [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(33): 16302 - 16307.
- [10] Thomas NS, Salvatore JE, Kuo SI, et al. Genetic nurture effects for alcohol use disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(2): 759 - 766.
- [11] Tubbs JD, Sham PC. Preliminary evidence for genetic nurture in depression and neuroticism through polygenic scores [J]. *JAMA Psychiatry*, 2023, 80(8): 832.
- [12] Cheesman R, Eilertsen EM, Ahmadzadeh YI, et al. How important are parents in the development of child anxiety and depression? A genomic analysis of parent-offspring trios in the Norwegian Mother Father and Child Cohort Study (MoBa) [J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 284.
- [13] Martin J, Wray M, Agha SS, et al. Investigating direct and indi-

rect genetic effects in attention-deficit/hyperactivity disorder using parent-offspring trios [J]. *Biol Psychiatry*, 2023, 93(1): 37 – 44.

[14] Tubbs JD, Porsch RM, Cherny SS, et al. The genes we inherit and those we don't: Maternal genetic nurture and child BMI trajectories [J]. *Behav Genet*, 2020, 50(5): 310 – 319.

[15] Mayerhofer E, Parodi L, Narasimhalu K, et al. Genetic and non-genetic components of stroke family history: A population study of adopted and nonadopted individuals [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(20): e031566.

[16] Tang X, Hu Y, Chen D, et al. The Fangshan/family-based ischemic stroke study in China (FISSIC) protocol [J]. *BMC Med Genet*, 2007, 8(1): 60.

[17] Singer JB. Candidate gene association analysis [J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 573: 223 – 230.

[18] Zhu M, Zhao S. Candidate gene identification approach: Progress and challenges [J]. *Int J Biol Sci*, 2007: 420 – 427.

[19] Cheng S, Xu Z, Bian S, et al. The STROMICS genome study: Deep whole-genome sequencing and analysis of 10K Chinese patients with ischemic stroke reveal complex genetic and phenotypic interplay [J]. *Cell Discov*, 2023, 9: 75.

[20] Yamada Y, Kato K, Oguri M, et al. Identification of nine genes as novel susceptibility loci for early-onset ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, or subarachnoid hemorrhage [J]. *Biomed Rep*, 2018, 9(1): 8 – 20.

[21] Höfling C, Roßner S, Flachmeyer B, et al. Tricellulin, α -catenin and microfilament-associated protein 5 exhibit concomitantly altered immunosignals along with vascular, extracellular and cytoskeletal elements after experimental focal cerebral ischemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 11893.

[22] Céspedes-Rubio A, Jurado FW, Cardona-Gómez GP. p120 catenin/ α N-catenin are molecular targets in the neuroprotection and neuronal plasticity mediated by atorvastatin after focal cerebral ischemia [J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(16): 3621 – 3634.

[23] Gulino-Debrac D. Mechanotransduction at the basis of endothelial barrier function [J]. *Tissue Barriers*, 2013, 1(2): e24180.

[24] Al Ashkar H, Kharrat Helu N, Kovacs N, et al. The impact of smoking-associated genetic variants on post-exercise heart rate [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(18): 8787.

[25] Liu QR, Drögen T, Johnson C, et al. Addiction molecular genetics: 639,401 SNP whole genome association identifies many “cell adhesion” genes [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2006, 141B(8): 918 – 925.

[26] Saunders GRB, Wang X, Chen F, et al. Genetic diversity fuels gene discovery for tobacco and alcohol use [J]. *Nature*, 2022, 612(7941): 720 – 724.

[27] Cole JB, Florez JC, Hirschhorn JN. Comprehensive genomic analysis of dietary habits in UK Biobank identifies hundreds of genetic associations [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1467.

[28] Cheng S, Wen Y, Liu L, et al. Traumatic events during childhood and its risks to substance use in adulthood: An observational and genome-wide by environment interaction study in UK Biobank [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11: 431.

[29] Shi R, Chang X, Banaschewski T, et al. Gene-environment interactions in the influence of maternal education on adolescent neurodevelopment using ABCD study [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(46): eadp3751.

[30] Meschia JF, LoJacono MA, Miller MJ, et al. Reliability of the questionnaire for verifying stroke-free status [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17(2/3): 218 – 223.

[31] O'Connell J, Gurdasani D, Delaneau O, et al. A general approach for haplotype phasing across the full spectrum of relatedness [J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(4): e1004234.

[32] Howie BN, Donnelly P, Marchini J. A flexible and accurate genotype imputation method for the next generation of genome-wide association studies [J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(6): e1000529.

[33] Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, et al. A global reference for human genetic variation [J]. *Nature*, 2015, 526(7571): 68 – 74.

[34] Watanabe K, Taskesen E, van Bochoven A, et al. Functional mapping and annotation of genetic associations with FUMA [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1826.

[35] Young AI, Nehzati SM, Benonisdottir S, et al. Mendelian imputation of parental genotypes improves estimates of direct genetic effects [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(6): 897 – 905.

[36] Guan J, Tan T, Nehzati SM, et al. Family-based genome-wide association study designs for increased power and robustness [J]. *Nat Genet*, 2025, 57(4): 1044 – 1052.

[37] Yaffe Y. Systematic review of the differences between mothers and fathers in parenting styles and practices [J]. *Curr Psychol*, 2023, 42(19): 16011 – 16024.

[38] Yang P, Schlomer GL, Lippold MA. Mothering versus fathering? Positive parenting versus negative parenting? Their relative importance in predicting adolescent aggressive behavior: A longitudinal comparison [J]. *Dev Psychol*, 2023, 59(1): 69 – 83.

[39] Paulson SE, Sputa CL. Patterns of parenting during adolescence: Perceptions of adolescents and parents [J]. *Adolescence*, 1996, 31(122): 369 – 381.

[40] Gamble WC, Ramakumar S, Diaz A. Maternal and paternal similarities and differences in parenting: An examination of Mexican-American parents of young children [J]. *Early Child Res Q*, 2007, 22(1): 72 – 88.

[41] Xu J, Ni S, Ran M, et al. The relationship between parenting styles and adolescents' social anxiety in migrant families: A study in Guangdong, China [J]. *Front Psychol*, 2017, 8: 626.

[42] Davies NM, Hemani G, Neiderhiser JM, et al. The importance of family-based sampling for biobanks [J]. *Nature*, 2024, 634(8035): 795 – 803.

(2026-03-10 收稿)
(本文编辑:任英慧)