

DOI: 10.13376/j.cblls/2023173

文章编号: 1004-0374(2023)12-1586-08



郭洋帆, 昆明医科大学附属延安医院副研究员, 昆明市春城青年拔尖人才。现任全国生殖健康遗传关怀联盟理事, 云南省医学会罕见病分会委员。主要研究方向为群体遗传学与生物医学大数据。近年来的主要研究工作包括: (1) 复杂遗传机制相关生物信息学算法开发; (2) 疾病多组学特征与辅助诊断新方法研究; (3) 生物医学大数据平台与多组学生物信息分析平台开发; (4) 基于可穿戴设备与临床数据的疾病风险评估研发。近年主持国家重点研发计划课题1项, 省级科研项目3项。相关研究成果发表在 *Nucleic Acid Research* 等刊物上, 获多项发明专利与软件著作权授权。

少数民族遗传资源调查研究进展

罗 薇^{1,2}, 侯宗柳^{1,3}, 郭洋帆^{1,3*}

(1 昆明医科大学附属延安医院中心实验室, 昆明 650051; 2 昆明医科大学, 昆明 650500; 3 云南省肿瘤免疫防治研究重点实验室, 昆明 650051)

摘 要: 少数民族遗传资源是开展人类多样性研究、探索民族演化与生命健康的核心要素。近年来我国针对少数民族群体, 在民族源流和群体遗传、遗传易感性与疾病风险差异、自然选择与遗传多态性等领域开展了多项研究。《人类遗传资源管理条例》的出台也进一步规范了针对少数民族的遗传资源采集、保藏与调查研究。本文从研究内容、法律实践、科学发现等方面系统回顾了少数民族遗传资源调查研究的相关进展, 并对流调采样、样本处理和共享利用等核心环节的实践要点进行了总结与分享。

关键词: 少数民族; 人类遗传资源; 遗传流行病学调查

中图分类号: Q-9 **文献标志码:** A

Research progress of genetic resources investigation of ethnic minorities

LUO Wei^{1,2}, HOU Zong-Liu^{1,3}, GUO Yang-Fan^{1,3*}

(1 Central Laboratory of Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650051, China; 2 Kunming Medical University, Kunming 650500, China; 3 Key Laboratory of Tumor Immunological Prevention and Treatment of Yunnan Province, Kunming 650051, China)

Abstract: Genetic resource of ethnic minority is the core element for the research of human diversity, ethnic origin exploration, and healthcare improvement. Over the last decades, multiple studies on ethnic minorities have been initiated in China, mainly focused on the fields of ancestral origin, population genetics, genetic susceptibility, variation in disease risk, natural selection and genetic polymorphism. The promulgation of the National Regulations on the Management of Human Genetic Resources has further standardized the collection, preservation and research

收稿日期: 2023-03-15; 修回日期: 2023-07-10

基金项目: 云南省重点研发计划(社会发展专项)(202103AQ100002); 云南省基础研究计划(202201AU070191); 中央引导地方科技发展资金(202207AB110017); 昆明医科大学科技创新团队(CXTD202215)

*通信作者: E-mail: guoyangfan@kmmu.edu.cn; Tel: 0871-63211157

activities of genetic resources for ethnic minorities. This paper reviews significant progress of the ethnic minority genetic resources investigation regarding research content, legal practice, and scientific discovery, and summarizes the practical experiences of core steps of genetic epidemiological investigation, such as event organization, sample collecting, processing and data sharing.

Key words: ethnic minorities; human genetic resources; genetic epidemiological investigation

1 人类遗传资源调查研究及其意义

人类遗传资源包括人类遗传资源材料和人类遗传资源信息。人类遗传资源材料是指含有人体基因组、基因片段等遗传物质的器官、组织、细胞等遗传材料,具有有限、不可复制和不可再生的特性。人类遗传资源信息是指利用人类遗传资源材料产生的数据等信息资料^[1],是开展遗传学与人类学研究的核心要素。作为人类遗传资源的重要组成部分,少数民族遗传资源是开展生命科学、药物研发、临床医学研究的重要物质和信息基础^[2-3],对于维护资源安全、生态安全乃至国家安全都发挥着不可替代的作用。

遗传变异谱的差异是人类遗传资源调查研究的核心。在人类基因组中,如单核苷酸变异(single nucleotide variants, SNVs)和拷贝数变异(copy number variants, CNVs)等各种类型的基因变异普遍存在。在基因的代际传播中,平均每个核苷酸都会出现约 1.2×10^{-8} 次突变^[4]。大量的突变累积导致了不同种族的遗传多样性,其中相当一部分参与了构建个体生命与生理特征的生物过程,也决定了各民族间的族群差异。因此,开展少数民族遗传资源调查,探究不同族群的人群基因变异频率,不但对群体遗传学、演化学等研究至关重要,同时对疾病的发病机制与易感因素研究也起到不可或缺的作用。

针对不同民族人群开展群体遗传学研究,可以探讨各民族的遗传结构和彼此的亲缘关系,进而揭示各民族源流^[5-7];还可与药理学结合,基于个体差异开展药物代谢酶、受体、靶标的多态性研究,据此指导药物研发,提高用药的安全性和有效性^[8]。开展少数民族遗传资源调查还可以了解不同民族高发疾病的流行病学差异,结合少数民族人群基因变异频率特征,研究少数民族致病变异携带情况,挖掘潜在新致病变异,为少数民族疾病防治提供理论基础^[9-10]。

2 中国少数民族遗传学研究进展

近20年来,随着各种遗传学研究方法和测序

技术的推陈出新,针对不同民族的遗传多样性研究发展迅速,这些研究加深了人们对人类历史进化过程的认识,同时有助于了解少数民族易感基因的分布规律,为少数民族群体的健康管理和疾病防治提供科学依据^[11]。

2.1 民族源流和群体遗传研究进展

西南地区是中国少数民族资源最丰富的地区之一,包含着许多地理和遗传隔离种群^[12],这里的种群经历了复杂的遗传混合历史^[7]。因此,西南地区也是开展民族遗传多样性研究的主要地区之一。近年来的系列研究成果逐渐厘清了西南地区少数民族的民族源流与种群关系。基于mtDNA单倍群频率及Y-STR位点的探究发现,布依族、水族、傣族三个百越系族祖源关系较近,而彝族、怒族、傈僳族、普米族、白族等羌系民族与回族关系较近^[13];土家族与汉族的亲缘关系最近^[14]。Yang等^[15]以云南西部(滇西)德宏州的四个少数民族(阿昌族、傣族、德昂族、景颇族)为研究对象,针对三个古老的谱系(氏羌族、白越族和白濮族)的遗传关系和历史源流进行群体遗传学分析,发现阿昌族和景颇族相互之间遗传关系紧密;傣族与东南亚各族群有较近的遗传联系;德昂族与缅甸人关系较近,是四个少数民族中隔离程度最高的族群。研究还进一步发现,该遗传差异与各少数民族居住的海拔高度存在显著关联,表明云南复杂的地形地势很可能是导致居住在同一地区不同族群的遗传差异得以长期保持的关键因素。

在全球人口中,现代藏族与东亚人的基因最接近(约82%),与其他高原民族(包括土族、彝族和纳西族)具有相似甚至更高的共同古代祖先水平^[16];约90%的藏族基因组遗传自现代人,约6%起源于混合的古人类,包括尼安德特人(约1%)和丹尼索瓦人(0.4%)^[17];同时基因组的研究结果支持了汉藏语的“北方起源假说”进一步证实了汉族人群由北向南的扩散^[18]。He等^[6]通过Non-CODIS STR标记分析了来自四川省的332个个体(237个藏族个体和95个彝族个体)的基因分型,随后探索与26个先前调查的种群(9444个个体)的系统发育关

系, 其研究结果表明了四川藏族与西藏藏族之间以及四川彝族与云南白族之间的亲缘关系。目前的研究认为藏族和汉族具有相同的东亚成分, 占其基因组的 80%; 而四川地区白马人和羌族、木雅人与昌都地区藏族和林芝地区藏族父系遗传关系更近^[12], 西南汉族与邻近的苗族和低地藏族具有较强的基因组亲和性^[19], 表明以上民族之间存在着大规模的遗传混合。此外, 我国其他地区的少数民族也存在着广泛的亲缘关系与遗传差异。近年研究表明, 这些联系和差异与民族起源、迁徙历史以及周围族群的互动密切相关。基于 mtDNA 和 Y 染色体的研究证实维吾尔族衍生自东欧亚和西欧亚大陆人群^[20], 与同样为穆斯林群体的回族不同, 其西方血统要少很多, 且在基因上与东亚人群比其他任何人群都更相似^[21]。全基因组研究发现新疆的维吾尔族呈现出西向东的渐变, 与东亚和欧洲人群的遗传混合相关。蒙古族也是被用于推断东亚人口历史的重要民族。全基因组数据进一步揭示了从欧洲到蒙古的基因流动, 蒙古人有大约 10% 的欧洲血统^[22]。新疆锡伯族与新疆汉族、延边族朝鲜族血缘最近, 且与达斡尔族和鄂温克族也有着密切的关系^[23]。基于常染色体 DIP 的研究还发现, 柯尔克孜族与维吾尔族、哈萨克族都有较近的亲缘关系, 为内陆迁移假说或受战争影响的现代人类迁移假说提供了证据^[24]。

2.2 疾病风险差异与遗传易感性研究进展

基于少数民族遗传资源的研究还发现, 不同地域环境和历史进化过程中的遗传漂变和自然选择造成了不同种族间遗传基因对某种疾病的易感差异, 这也导致了不同种族间存在患病风险差异。我国少数民族之间也存在不同程度的患病风险差异。一项对 5 167 名肺癌患者的回顾性研究发现, 与云南其他民族患者相比, 回族肺癌患者 *EGFR 19* 缺失比例更高; 哈尼族 (17.65%) 和汉族 (11.44%) *KRAS* 基因突变率高于其他民族; 在回族患者中, *ALK* 融合与非吸烟史和男性性别相关; 在白族患者中, *BRAF* 突变也与非吸烟史相关; 在所有种族中, *EGFR* 突变在女性中更为常见^[25]。

对海南岛 55 个黎族个体进行全基因组测序发现, 黎族群体存在疟疾相关基因 (例如 *CRI*) 的人群特异性变异, 且黎族人群含有与造血功能相关的疟疾利用基因变异 (例如 *CD3G*) 的高患病率, 这可能解释了当今海南黎族中血液疾病 (如 B 细胞淋巴瘤) 的高发病率^[26]。在维吾尔族人群中, 剥落综合征 (XFS) 和剥落性青光眼 (XFG) 发病率较高, 通过

评估维吾尔族人群中赖氨酸氧化酶样 1 (*LOXLI*) 基因多态性与 XFS 的关联, 发现 *LOXLI* 的 rs1048661 的 G 等位基因、rs3825942 的 G 等位基因和 rs2165241 的 T 等位基因以及 rs1048661 的 GG、rs3825942 的 GG 和 rs2165241 的 TT 基因型在维吾尔族人群中是该病的危险等位基因^[27]。

心血管疾病作为复杂多基因遗传疾病, 遗传因素在其中的作用机制也成为研究热点之一。有研究表明贵州省布依族人群原发性高血压 (EH) 的发生可能与 *MTHFR* 的 rs1801133 位点多态性有关联, TT 基因型可能为 EH 发病的危险因素^[28]。而在哈尼族中 EH 易感的单倍型为 *AGT* 的 rs5046T、rs5049A、rs11568020G、rs3789679C、rs2478544C^[29] 以及 *WNK1* 的 H2、H5、H6, 而在彝族人群中 *WNK1* 的 EH 易感单倍型为 H3^[30]。藏族人群 *GRK4* 基因可能与高血压有关, 且盐敏感性是高血压的危险因素; *GRK4* 基因 rs1419043 位点的 CG 基因型是高血压的保护因素, 且 *GRK4* 基因的不同位点对高血压的作用受盐敏感性的影响^[31]。在维吾尔族人群中, 维吾尔族男性冠状动脉疾病 (CAD) 患者 *EGR3* 基因 rs1996147 位点单核苷酸突变的频率高于正常组^[32]; *CYP2J2* 基因 rs2280275 位点的 CC 基因型可能是中国维吾尔族男性 CAD 的保护性遗传标记, 而 T 等位基因可能是 CAD 的危险遗传标记^[33]。以上结论可为临床治疗策略制定和不良反应预测过程中的民族差异提供一定的理论基础, 同时有助于不同民族心血管疾病防治方案的制定。

2.3 自然选择与遗传多态性研究进展

由于环境、自然选择等不同因素的影响, 某些个体会产生一些基因突变使其更适应环境, 从而获得更高的生存和繁殖能力, 这些突变的长期积累形成了不同种族间的遗传多态性。国内多个研究团队针对藏族适应高原低氧环境的遗传多态性进行了系统研究。早在 2010 年, 研究者就发现藏族人群适应高海拔的正向自然选择因子 *EPAS1* 及 *EGLN1*^[34-38]。随后的研究发现, 与高海拔适应相关的 7 个独特等位基因以及 *MTHFR* 的等位基因 rs1801133 在藏族人群中的频率增加, 这可能是藏族人对高紫外线辐射适应的结果^[39]; 研究还发现, *PDK1* (rs529091195)、*RUNDC3B* (rs527802276)、*EPO* (rs773485910) 等多个基因的 SNP 与高原藏族人群的红细胞增加有关, 尽管红细胞的增加可以加大携氧量, 但同时也增加了高原红细胞增多症 (HAPC) 的患病风险^[40]; 同时另一个关键适应基因

EGLN1 在藏族人群中存在两个氨基酸突变^[41]; 导致缺氧条件下低氧诱导因子 (HIF) 的降解增加^[42]; *GCHI*、*EP300* 是调节 NO 和维持正常血压的关键因素, 藏族在 *GCHI* 及 *EP300* 中的选择信号^[43-44] 及 *EGLN1* 的低表达增加了藏族人群的低氧耐受能力, 成为藏族人 HAPC 的保护因素^[27]。He 等^[45] 基于自主构建的高质量西藏人群的参考基因组 ZF1 的研究发现, 其特异性结构变异都显著富集在重要的低氧通路 GTPase 活性调控通路中; 通过进一步的群体分析发现, *MKLI* 基因存在 163 bp 的内含子缺失且在汉藏人群中差异显著, 其与收缩期肺动脉压呈负相关, 与藏族人群的低缺氧肺血管收缩反应一致。此外, 藏族人群的肤色与汉族人群也存在显著差异, 在紫外辐射相似的情况下, 汉藏两族在肤色上的 M 值差异分别为腋下 7.69%、臀部 11.41% 及手部 13.31%, 表明藏族人的晒黑能力比汉族人更强, 这可能与藏族人群对高海拔强紫外线的适应能力有关。在此项研究中, 研究者发现三个色素沉着基因 *GNPAT*、*PTS* 和 *GGTI* 在藏族人群中显示出特异性的选择信号, 其中 *GNPAT* 的选择强度最高, 仅次于缺氧基因 *EPAS1* 和 *EGLN1*。研究发现, *GNPAT* 的 rs75356281 位点与手部肤色显著相关, 与野生型的等位基因相比, 该位点显示出更高的增强子活性。研究人员推测, *GNPAT* 对紫外线防护的主要作用是使藏族人群肤色变暗, 增强藏族人对青藏高原紫外线适应的晒黑能力^[46]。这些发现都为理解藏族基因组在高海拔适应过程中的变化提供了重要的见解。

除藏族外, 针对国内其他地区少数民族的自然选择适应性研究也有较大进展。Yang 等^[15] 发现了可能与生活环境和习惯有关的云南少数民族之间的遗传变异: 比如阿昌族和景颇族在线粒体代谢相关基因 (如 *PARS2*) 和通路上存在适应性选择; 傣族的选择信号与苦味感受基因 (如 *TAS2R30*) 相关; 而德昂族的适应性选择信号 (如 *C4orf17*) 则主要与酒精代谢相关; 值得注意的是, 研究发现了傣族存在与疟疾相关的自然选择信号 (如 *CCL2*、*CD40*、*HBA1* 和 *HBA2*), 并富集到了地中海贫血和葡萄糖代谢相关的通路, 这提示百越族群长期所处的低海拔低纬度湿热环境可能驱动了其抵抗疟疾的适应性进化, 从而导致傣族人群中地中海贫血和 G6PD 缺乏症等疾病的高发。维吾尔族特异性古源基因渗入片段影响了 *QPCT* 基因, 它编码谷氨酰胺基转移酶, 该基因与欧洲和中国汉族人群的精神分裂症有关; 此外, 研究还发现了一个公认的致癌基因 *JUN* 在

壮族人群中的患病率差异, 这可能与古人种基因组变异体在壮族中的适应性基因渗入有关^[47]。新疆维吾尔族面部表型与西欧亚人有更高的相似性可能与 *EDAR* 的基因混合有关; *SLC24A5* 被认为是新疆人群的混合代表基因, 其与 *OCA2* 之间的功能变异的相互作用可能会影响皮肤色素沉着的多样性; 此外, 研究人员还鉴定了新疆人群混合后适应的特征, 包括与代谢 (如 *CYP2D6*)、消化 (如 *COL11A1*)、嗅觉 (如 *ANO2*) 和免疫 (如 *HLA*) 相关的基因^[48]。以上结果都表明, 群体混合在局部或全球范围内都是塑造人类遗传和表型多样性以及适应性进化的驱动力。

3 少数民族人类遗传资源的保护与利用

基于多民族的遗传研究推动了近年来遗传学与精准医学等研究领域的发展, 同时也凸显了少数民族人类遗传资源的重要性、唯一性与不可替代性。不论是相关法律法规的制订与出台, 样本库与数据库的建设, 还是针对不同研究领域的科研探索, 都是对于少数民族人类遗传资源的保护与利用的有益实践。

3.1 《人类遗传资源管理条例》的制订与实践

近年来, 人类遗传资源的重要性不断凸显, 依法开展保护性研究和合理利用已成为社会各界共识。2019 年出台的《人类遗传资源管理条例》(简称《条例》) 与 2020 年发布的《生物安全法》将人类遗传资源的保护首次上升至国家法律的层面, 2023 年进一步出台《人类遗传资源管理条例实施细则》, 保护范围和监管事项进一步明确^[49]。随着法律法规的逐渐完善, 我国人类遗传资源采集、保藏与国际合作项目均需按照实施细则进行审批备案后方可开展。根据公开资料统计显示^[50], 《条例》颁布以来获批的人类遗传资源采集项目共计 7 946 项, 明确针对少数民族开展的研究项目共计 35 项, 其中少数民族遗传多态性相关研究 4 项, 疾病诊疗相关研究 31 项, 包括不同民族疾病易感性、药物精准治疗、代谢组学、微生物菌落差异等多个方面。

3.2 少数民族遗传资源样本库

生物样本库的建立是进行人类遗传资源研究的基石, 我国目前建有多个人类遗传资源生物样本库, 作为资源基础支撑相关科研项目的开展。根据科技部公布的人类遗传资源保藏资质审批信息^[50], 2020 年—2023 年 6 月获批保藏项目共计 200 项 (图 1a)。北京、广东、上海三地获批样本库数量位居前三, 东南沿海发达地区占据绝对优势, 但在少数民族聚

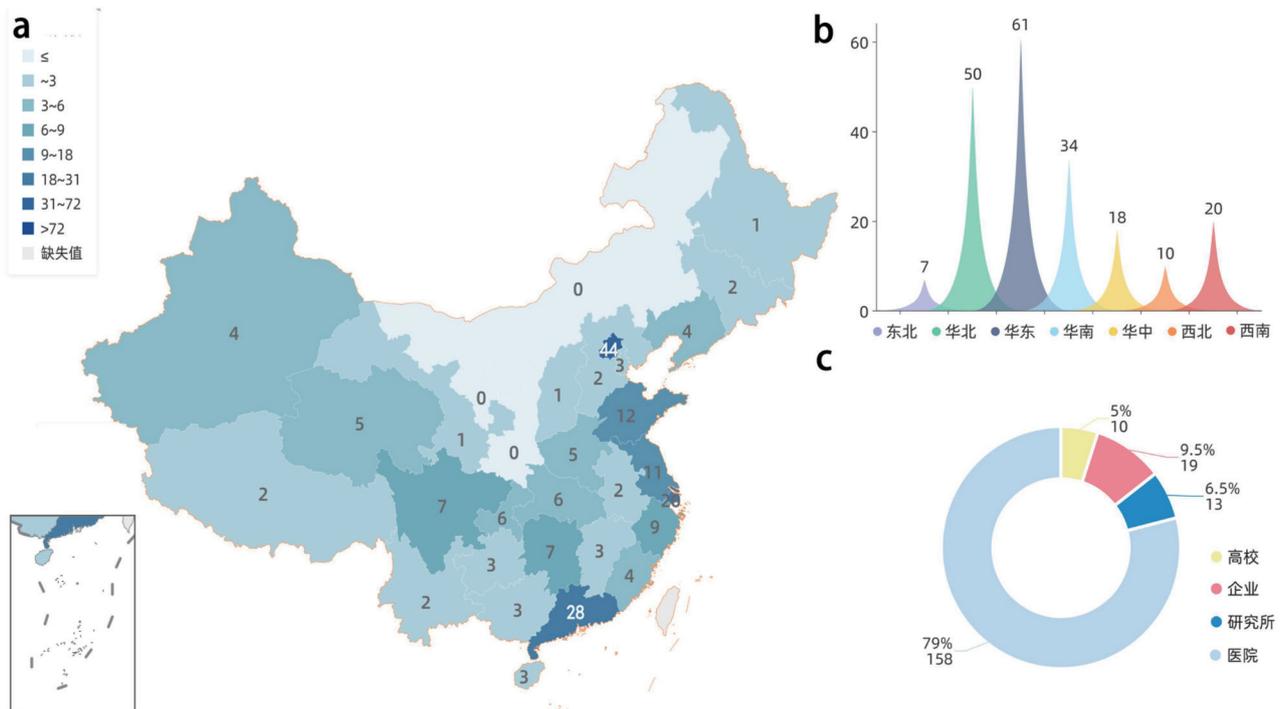
居程度较高的西部地区,如云南、四川、青海、西藏和新疆等地均基于自身的优势遗传资源和高发特色疾病,建设并获批了一系列遗传生物样本库(图1b),为针对少数民族遗传机制研究和医学转化研究提供了重要平台支撑。从申报单位性质看(图1c),医院是获批人类遗传资源保藏最多的机构,占比超过3/4,其次为企业、研究所和高校。这可能表明,目前我国大部分遗传资源样本库仍是基于特定疾病研究或药物临床试验等纵向科研需求。而针对特定少数民族群体,服务于自然人群横断面研究的相关遗传资源样本库数量仍然较少,且主要依托高校与研究机构开展建设与运营。

2015年,科技部成立了“国家人类遗传资源共享服务平台”,推动了我国样本资源的流通和共享;截至目前,该平台已建立“中华民族生物样本库”“自然人群生物样本库”“国家生殖遗传资源库”等7个样本库,民族构成包括汉族和藏族、回族、满族、壮族等多个少数民族,收集血液、组织、分泌物、排泄物等生物样本总计超过2千余万份^[51]。此外,各少数民族集中的省份也针对特定民族遗传资源,开展了少数民族样本库及遗传资源数据库的建设工作。例如:云南大学的中国少数民族DNA

库已经采集了我国除台湾高山族外的54个少数民族DNA样本,保存了超过8000份的少数民族DNA样品,储存了3982株永生细胞株,是较为完整的多民族永生细胞库^[52-53];甘肃省证据科学技术研究与应用重点实验室^[54]采集裕固族血液样本2853件,建立了甘肃常驻少数民族人群全息DNA样本库,为研究甘肃不同民族人群的渊源、迁移分布及个体认定提供了DNA比对样本和遗传学资料;中央民族大学^[11]建立了包含藏族、蒙古族、维吾尔族等37个民族及穿青人、摩梭人在内的545例样本的全基因组DNA样本库;青海大学牵头,西藏大学、西藏民族大学等机构联合共建的青藏高原人类遗传资源样本库基于实体库(西宁库、拉萨库)及备份库(咸阳库)、信息库(西宁库)并行建设运营的方式,收集保藏了青藏高原少数民族遗传样本,其中西宁库库容约250万份^[55];2023年,青海省的青海大学附属医院保藏样本库、青海省心脑血管病专科医院样本库、青藏高原重大慢性心血管疾病生物样本库获批人类遗传资源保藏资质^[56]。

4 少数民族遗传资源调查研究的要点与实践

对少数民族人类遗传资源的调查保护与合理利



a: 2020—2023年6月获批人类遗传资源保藏项目申报机构地区分布图,图中数字代表该省获批保藏项目数量总和;b: 获批保藏项目的中国地理分区数量统计图;c: 获批保藏项目的申报单位性质数量统计图。

图1 中国获批人类遗传资源保藏项目分布情况

用, 是开展遗传多样性研究、探索种群源流、分析遗传与环境互作机制、提升人类总体健康水平的基础条件。由于地理环境区隔的限制, 许多民族在长期的代际传播中, 基因的外向流动较慢, 形成了具有特殊遗传资源隔离特征的群体与大家系, 相对完整地保留了单一遗传背景与少见的遗传性状。然而, 随着社会经济、交通的快速发展和生活方式的改变, 原有的相对隔离状况逐渐被打破, 各民族不同的基因特点面临着混杂消失的危险, 因此尽快做好少数民族遗传资源的调查保护与利用工作尤为重要^[57]。

本课题组自 2007 年以来, 基于已获批的人类遗传资源采集项目, 长期开展针对云南特有少数民族的临床诊疗与基础研究。在云南德宏、怒江、临沧、普洱等地进行少数民族遗传流行病学调查研究, 系统性开展了针对傈僳族、景颇族、傣族、阿昌族、白族、普米族、怒族与独龙族等云南特有少数民族的遗传资源采集与研究, 积累了较为丰富的工作经验。在此总结一些人类遗传资源调查研究过程中的工作经验及注意事项, 与读者分享。

4.1 尊重民族习俗, 寻求当地配合

少数民族具有独特的民族语言、风俗习惯、民族信仰和流行病学特点, 在调查研究过程中, 应当充分了解、尊重与配合。另一方面, 地方政府对于当地人类遗传资源的保护意识逐年加强, 相关研究活动应在依法合规的基础上, 寻求当地政府配合开展。以上两个原则应始终贯穿于整个研究过程中。具体来说要注意以下几个要点。(1) 开展少数民族遗传资源调查研究应依法进行项目申报审批, 获得审批决定书后, 应及时向所在地科技管理部门联系报备, 并严格按照批准的内容和范围开展工作。(2) 提前与当地疾控部门沟通, 掌握少数民族人口学与流行病学基本情况; 在入组人群筛选和前期沟通等方面寻求社区、村委会、民间团体等基层组织的配合, 提升流调效率。(3) 在遗传样本采集阶段, 落实知情同意和隐私保护环节, 切实保障采集对象的合法权益。(4) 部分少数民族语言不通、交流困难, 通过招聘当地志愿者作为专职翻译, 可显著提升采样及流调效率。(5) 部分少数民族由于信仰原因抗拒采血, 应充分尊重并通过采集口腔黏膜、唾液等替代方案进行采样。(6) 在欠发达地区进行调查研究时, 可同时开展义诊、慰问等活动, 提供现场体检、赠送药品、文具、粮油等生活必需品, 可有效调动当地群众参与积极性。

4.2 样本前置处理, 异地建库备份

样本采集、处理与入库是建立遗传资源样本库的核心环节。少数民族遗传资源研究方式通常为入户调查, 且样本采集、处理和保藏场所各不相同, 因此要特别强调对样本的及时处理, 注重样本库的质量及灾备管理。具体要点包括: (1) 部分少数民族居住地偏远, 交通不便, 需对样本采集和处理阶段可能发生的意外情况进行预判, 适度超额配备试剂耗材, 周全安排样本处理、转运等环节。推荐使用便携式离心机、试剂盒、冻存箱等样本处理设备, 对采集的遗传样本进行前置处理, 避免因设备缺乏、时间延误等原因造成样本的变质与污染; (2) 若涉及边境地区人遗样本的异地转运, 要及时向当地边防部门进行报备, 出示人遗采集审批决定书, 避免因违反当地政策导致样本留置; (3) 由于遗传资源的有限、宝贵、不可逆等特性, 推荐对所有样本及对应信息均进行异地备份, 防止因储存环境等因素导致样本及数据损坏或丢失。

4.3 保障数据安全, 推动共享利用

发展生物医学产业、提高人类健康水平是人类遗传资源调查研究的主要转化应用方向。目前国家鼓励对人类遗传资源的合理利用, 同时对开发活动和研究成果依照法律规定给予支持^[58]。在此过程中, 应注意以下几点。(1) 遵守生物技术基础研究和临床应用相关管理法律、行政法规以及国家有关规定。若涉及国际合作研究, 还应依照《人类遗传资源管理条例》进行备案后方可进行。(2) 针对涉及多方参与的科研项目, 可尝试基于多中心研究, 结合隐私计算、联邦学习等技术开展人类遗传数据的共享利用。通过区块链技术实现遗传数据存证确权, 保证科研数据的完整性和可追溯性, 保障数据安全, 并通过存证确权与智能合约实现科研数据的共享激励机制, 推动科研数据的可信、安全和共享利用。(3) 目前国内的人类遗传资源数据大多仅限于项目合作团队内部共享, 开放程度有限。应当倡导探索建立少数民族遗传样本与数据的共享规范和执行细则, 扩大数据共享范围, 共同促进我国遗传资源的信息产出、存储、挖掘和利用, 促进我国生物医药产业的发展。

5 总结与展望

综上所述, 少数民族遗传资源调查对于探索少数民族遗传多样性、揭示民族源流以及开展精准医学研究都具有重要的意义。少数民族遗传学研究的

广泛开展加深了人类对自身遗传物质和疾病机制的认知,在基因组学、遗传流行病学、人类进化学、个体化诊疗等领域均取得了重要的科学进展,也提升了对少数民族遗传资源的重视程度与保护意识。

未来在人类遗传资源相关法律框架的不断完善下,对少数民族遗传资源的保护、研究和利用将会更加全面、系统和深入。笔者希望在落实好人类遗传资源保护的前提下,在更大范围内推动资源的共享利用,为人类健康和可持续发展做出贡献。

[参 考 文 献]

- [1] 中华人民共和国国务院. 中华人民共和国人类遗传资源管理条例[EB/OL]. (2019-06-10). http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-06/10/content_5398829.html
- [2] 甄守民, 曹燕, 王戈波, 等. 人类遗传资源样本库建设初探. 中国科技资源导刊, 2019, 51: 97-102
- [3] 赵添羽, 华玉涛, 何蕊, 等. 我国人类遗传资源采集活动现状分析与对策建议. 中国生物工程杂志, 2022, 42: 139-45
- [4] Kong A, Frigge ML, Masson G, et al. Rate of *de novo* mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*, 2012, 488: 471-5
- [5] Zhang X, Gu T, Yao J, et al. Genetic analysis of 24 Y-STR loci in the Miao ethnic minority from Yunnan Province, southwestern China. *Forensic Sci Int Genet*, 2017, 28: e30-2
- [6] He G, Wang Z, Zou X, et al. Genetic diversity and phylogenetic characteristics of Chinese Tibetan and Yi minority ethnic groups revealed by non-CODIS STR markers. *Sci Rep*, 2018, 8: 5895
- [7] He GL, Li YX, Wang MG, et al. Fine-scale genetic structure of Tujia and central Han Chinese revealing massive genetic admixture under language borrowing. *J System Evol*, 2021, 59: 1-20
- [8] Tolcher MC, Sangi-Haghpeykar H, Mendez-Figueroa H, et al. Low-dose aspirin for preeclampsia prevention: efficacy by ethnicity and race. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2020, 2: 100184
- [9] 李树春. 中国少数民族遗传学概论[M]. 北京: 中央民族大学出版社, 2010
- [10] Olmedo ME, Cervera R, Cabezon-Gutierrez L, et al. New horizons for uncommon mutations in non-small cell lung cancer: BRAF, KRAS, RET, MET, NTRK, HER2. *World J Clin Oncol*, 2022, 13: 276-86
- [11] 张一鸣, 王俊丽, 黄婧婧, 等. 中国少数民族全基因组DNA高通量提取及其样本库建立. 河北大学学报(自然科学版), 2016, 36: 169-74+83
- [12] 王飞, 王萌, 张兴华, 等. 中国西南地区3个隔离人群遗传亚结构分析. *遗传*, 2022, 44: 424-31
- [13] 高路, 董永利, 郝肇菁, 等. 云南16个少数民族群体的线粒体DNA多态性研究. *遗传学报*, 2005, 32: 118-23
- [14] Lou H, Gao Y, Xie B, et al. Haplotype-resolved *de novo* assembly of a Tujia genome suggests the necessity for high-quality population-specific genome references. *Cell Syst*, 2022, 13: 321-33.e6
- [15] Yang Z, Chen H, Lu Y, et al. Genetic evidence of tri-genealogy hypothesis on the origin of ethnic minorities in Yunnan. *BMC Biol*, 2022, 20: 166
- [16] Ge X, Lu Y, Chen S, et al. Genetic origins and adaptive evolution of the Deng people on the Tibetan Plateau. *Mol Biol Evol*, 2023, 40: msad205
- [17] Lu D, Lou H, Yuan K, et al. Ancestral origins and genetic history of Tibetan highlanders. *Am J Hum Genet*, 2016, 99: 580-94
- [18] Wang CC, Yeh HY, Popov AN, et al. Genomic insights into the formation of human populations in East Asia. *Nature*, 2021, 591: 413-9
- [19] Wang Y, Zou X, Wang M, et al. The genomic history of southwestern Chinese populations demonstrated massive population migration and admixture among proto-Hmong-Mien speakers and incoming migrants. *Mol Genet Genomics*, 2022, 297: 241-62
- [20] Feng Q, Lu Y, Ni X, et al. Genetic history of Xinjiang's Uyghurs suggests Bronze Age multiple-way contacts in Eurasia. *Mol Biol Evol*, 2017, 34: 2572-82
- [21] Ma X, Yang W, Gao Y, et al. Genetic origins and sex-biased admixture of the Huis. *Mol Biol Evol*, 2021, 38: 3804-19
- [22] Qin P, Zhou Y, Lou H, et al. Quantitating and dating recent gene flow between European and East Asian populations. *Sci Rep*, 2015, 5: 9500
- [23] Shen CM, Hu L, Yang CH, et al. Genetic polymorphisms of 54 mitochondrial DNA SNP loci in Chinese Xibe ethnic minority group. *Sci Rep*, 2017, 7: 44407
- [24] Xie M, Li Y, Wu J, et al. Genetic structure and forensic characteristics of the Kyrgyz population from Kizilsu Kirghiz autonomous prefecture based on autosomal DIPs. *Int J Legal Med*, 2022, 136: 539-41
- [25] Zhou Y, Liu X, Guo Y, et al. Mutational characteristics of Chinese Han and ethnic minorities in southwestern China: a propensity score matched analysis. *Ann Transl Med*, 2022, 10: 782
- [26] Chen H, Lin R, Lu Y, et al. Tracing Bai-Yue ancestry in aboriginal Li people on Hainan Island. *Mol Biol Evol*, 2022, 39: msac210
- [27] Mayinu, Chen X. Evaluation of *LOXLI* polymorphisms in exfoliation syndrome in the Uyghur population. *Mol Vis*, 2011, 17: 1734-44
- [28] 喻艳琴, 谢姣姣, 刁晓艳, 等. MTHFR基因rs1801133位点多态性与贵州苗族和布依族及汉族人群原发性高血压的关系. 贵州医科大学学报, 2020, 45: 270-6+80
- [29] Li Q, Sun L, Du J, et al. Risk given by AGT polymorphisms in inducing susceptibility to essential hypertension among isolated populations from a remote region of China: a case-control study among the isolated populations. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, 16: 1202-17
- [30] Cun Y, Li J, Tang W, et al. Association of WNK1 exon 1 polymorphisms with essential hypertension in Hani and Yi minorities of China. *J Genet Genomics*, 2011, 38: 165-71

- [31] 曹静, 刘希波, 王云, 等. 藏族人群G蛋白偶联受体激酶4基因多态性及其与盐敏感性共同对高血压的影响研究. 中国全科医学, 2021, 24: 164-9+82
- [32] Li X, Ma YT, Xie X, et al. Association of Egr3 genetic polymorphisms and coronary artery disease in the Uygur and Han of China. *Lipids Health Dis*, 2014, 13: 84
- [33] Zhu Q, Fu Z, Ma Y, et al. A novel polymorphism of the CYP2J2 gene is associated with coronary artery disease in Uygur population in China. *Clin Biochem*, 2013, 46: 1047-54
- [34] Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science*, 2010, 329: 75-8
- [35] Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, et al. Natural selection on EPAS1 (HIF2 α) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 11459-64
- [36] Simonson TS, Yang Y, Huff CD, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science*, 2010, 329: 72-5
- [37] Xu S, Li S, Yang Y, et al. A genome-wide search for signals of high-altitude adaptation in Tibetans. *Mol Biol Evol*, 2011, 28: 1003-11
- [38] Peng Y, Yang Z, Zhang H, et al. Genetic variations in Tibetan populations and high-altitude adaptation at the Himalayas. *Mol Biol Evol*, 2011, 28: 1075-81
- [39] Yang J, Jin ZB, Chen J, et al. Genetic signatures of high-altitude adaptation in Tibetans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114: 4189-94
- [40] Zhang Z, Ma L, Fan X, et al. Targeted sequencing identifies the genetic variants associated with high-altitude polycythemia in the Tibetan population. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2022, 38: 556-65
- [41] Xiang K, Ouzhuluobu, Peng Y, et al. Identification of a Tibetan-specific mutation in the hypoxic gene EGLN1 and its contribution to high-altitude adaptation. *Mol Biol Evol*, 2013, 30: 1889-98
- [42] Lorenzo FR, Huff C, Myllymaki M, et al. A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. *Nat Genet*, 2014, 46: 951-6
- [43] Guo YB, He YX, Cui CY, et al. GCH1 plays a role in the high-altitude adaptation of Tibetans. *Zool Res*, 2017, 38: 155-62
- [44] Zheng WS, He YX, Cui CY, et al. EP300 contributes to high-altitude adaptation in Tibetans by regulating nitric oxide production. *Zool Res*, 2017, 38: 163-70
- [45] He Y, Lou H, Cui C, et al. *De novo* assembly of a Tibetan genome and identification of novel structural variants associated with high-altitude adaptation. *Natl Sci Rev*, 2020, 7: 391-402
- [46] Yang Z, Bai C, Pu Y, et al. Genetic adaptation of skin pigmentation in highland Tibetans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119: e2200421119
- [47] Gao Y, Yang X, Chen H, et al. A pangenome reference of 36 Chinese populations. *Nature*, 2023, 619: 112-21
- [48] Pan Y, Zhang C, Lu Y, et al. Genomic diversity and post-admixture adaptation in the Uyghurs. *Natl Sci Rev*, 2022, 9: nwab124
- [49] 唐蓉, 朱玲, 郑春霞, 等. 《中国人类遗传资源管理服务指南》简介. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2022, 31: 444-9
- [50] 中华人民共和国科技部. 中国人类遗传资源行政许可项目公示[EB/OL]. <https://fuwu.most.gov.cn/html/jgcx/>
- [51] 国家人类遗传资源共享服务平台[EB/OL]. <https://www.egene.org.cn/cms/resourcecount/drawD3Img.jhtml?charTtype=d3pie3&filter1=4&tid=1>
- [52] 中国少数民族基因库. 中国民族, 2008, 52: 73
- [53] 杨昭庆, 褚嘉祐. 中国人类遗传多样性研究进展. 遗传, 2012, 34: 1351-64
- [54] 俞发荣, 张璟, 谢明仁, 等. 甘肃特有人群全息DNA标本库建立及应用[Z]. 甘肃政法学院, 2015
- [55] 青藏高原人类遗传资源样本库启动建设[EB/OL]. (2018-04-19). http://www.xinhuanet.com/politics/2018-04/19/c_1122710690.htm
- [56] 青海省人类遗传资源样本库建设取得新进展[EB/OL]. (2023-06-27). https://www.most.gov.cn/dfkj/qh/zxdt/202306/t20230627_186774.html
- [57] 李莹, 徐亚欧. 少数民族地区基因资源保护和利用. 西南民族大学学报(自然科学版), 2005, 31: 131-6
- [58] 吴聪, 胡建辉, 刘兆辰, 等. 大型综合性医院人类遗传资源管理实践. 海军医学杂志, 2022, 43: 595-8