

## • 综 述 •

## 缺血性脑卒中相关基因及其单核苷酸多态性研究进展

张东太 邱冬 朱丹

【中图分类号】 R743.3    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2022)04-0382-05  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.04.017

近年来基因治疗发展迅速,在临床试验中取得了巨大突破。缺血性脑卒中是临床上的常见多发病,目前普遍认为是受遗传、环境等多因素、多基因调控的复杂的脑血管疾病。本研究就缺血性脑卒中相关基因多态性研究在国内外相关领域前沿动态作一综述,为缺血性脑卒中的基因治疗提供参考依据。

## 1 概 述

脑血管病,即脑血管(包括动脉、静脉和微血管)病变导致局限性或弥漫性脑功能异常和障碍的一类疾病的总称,包括出血性脑卒中(Hemorrhagic stroke, HS, 或称脑出血)、缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS, 或称脑梗死)等。在我国脑卒中的患病率超过缺血性心脏病,在东北地区发病率最高,越靠近南方发病率越低<sup>[1]</sup>。目前中国国内的研究学者对 IS 已有一些研究进展,一般认为 IS 的发生机理很复杂,主要由遗传与环境因素的联合作用所引起<sup>[2]</sup>。随着基因工程以及临床医学等学科知识的深入发展与不断完善和进步,人类对基因多态性理论方面更加了解并掌握了更全面的知识。随着 IS 发病率逐年上升,其相关基因多态性研究已经成为了 1 个值得关注的问题。

基因治疗在上世纪 60 年代被首次提出用于遗传病的治疗。经过近 70 年的发展基因治疗已取得了不俗的成绩,并且在已有的传统基因治疗的基础上发展了基于工程化核酸酶的基因组编辑技术,这一技术相比于传统基因治疗可以实现精确的基因插入、敲除以及“修正”。与此同时,随着各种生物技术的进步,基因治疗已不再限制于治疗遗传病;相反地在肿瘤、心血管疾病、自身免疫系统甚至感染性疾病中均被广泛应用。一言以蔽之,基因治疗正渐渐在各种遗传病和后天获得性疾病的治疗中崭露头角。

迄今为止,全基因组关联调查(Genome-wide association study, GWAS)已提出了数百种的常见变异,其中等位基因频率变化在统计学上也与不同疾病类型和性状有关,已成为发现复杂病遗传机理的 1 个主要方式。GWAS 将流行病学研究设计与分子遗传分析技术相结合,从根本上改变了人类遗传学研究的方式。IS 作为单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)复杂的脑血管病,其中数百万种 SNP 已在整个基因组中被识别。

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第二医院[张东太 邱冬 朱丹(通信作者)]

## 2 缺血性脑卒中风险相关基因

### 2.1 脂代谢相关基因及其单核苷酸多态性

脂类是身体储能和供能的重要物质,同时也是生物膜的主要组成成分。生物体通过脂肪代谢保证正常的生理机能的运作,对于生命活动具有重大的意义。脂代谢异常将引起高脂血症等诸多疾病,已被诸多研究与临床观察证实与 IS 的发生密切相关<sup>[3-5]</sup>。此部分将从以下 2 个方面概述脂代谢相关基因及其单核苷酸多态性对 IS 的影响。

#### 2.1.1 载脂蛋白基因及其单核苷酸多态性

血浆脂蛋白中的蛋白质也被称做载脂蛋白(Apolipoprotein),主要包含 A、B、C、D、E 五类,主要负责运送脂类物质和稳定脂蛋白结构。已有研究指出,载脂蛋白 E(Apolipoprotein E, ApoE)与脂代谢密切相关<sup>[6]</sup>。为了进一步探索 ApoE 对 IS 的影响,梅州市人民医院钟志雄团队探究了客家人 ApoE 基因与 IS 的相关性,结果表明  $\epsilon 3/\epsilon 3$  基因型是最常见的 ApoE 基因型, $\epsilon 3$  是频率最高的等位基因,其次是  $\epsilon 4$  和  $\epsilon 2$ <sup>[7]</sup>。在 IS 患者和对照组之间检测到  $\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$  和  $\epsilon 4/\epsilon 4$  的统计学差异。此外, $\epsilon 4$  携带者的低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和载脂蛋白 B(Apolipoprotein B, ApoB)水平明显高于  $\epsilon 2$  和  $\epsilon 3$  携带者,而载脂蛋白 A1(Apolipoprotein A1, ApoA1)/ApoB 水平相对较低; $\epsilon 2$  携带者则表现出较  $\epsilon 3$  和  $\epsilon 4$  携带者更低的 LDL-C 和 ApoB 水平以及更高的 ApoA1 / ApoB 水平。这与 Kumar 等人于 2016 年的一项 Meta 分析中的观点一致<sup>[8]</sup>。除了这些发现之外,他们还在基于种族的多亚组分类中发现,亚洲人群  $\epsilon 4$  携带者与 IS 风险之间存在重要联系。上述证据表明,ApoE 基因及其单核苷酸多态性显著影响 IS 的发生风险。

#### 2.1.2 脂蛋白脂肪酶基因及其单核苷酸多态性

脂蛋白脂肪酶(Lipoprotein lipase, LPL)在脂代谢中起着至关重要的作用。LPL 活性异常可能与脂代谢紊乱有关,进一步与高脂血症、IS、动脉粥样硬化、冠心病和糖尿病等疾病产生关联<sup>[9-12]</sup>。目前已发现有 110 余种 LPL 基因突变,其中 LPL HindIII<sup>(+/-)</sup> 和 PvuII<sup>(+/-)</sup> 基因多态性可能显著降低 IS 的风险<sup>[10]</sup>。Cao 等人的 Meta 分析并未检测到 LPL Ser447Ter 基因及其单核苷酸多态性与 IS 之间的显著关联,并且还证明在高加索和亚洲人群中 LPL Ser447Ter 等位基因、隐性和显性模型都与 IS 的发生风险无明显相关<sup>[10]</sup>。这与之之前 Wang, Nettleton 等人的研究是相悖的<sup>[13-14]</sup>。

上述说明脂代谢相关基因及其单核苷酸多态性与 IS 的

发生具有一定关联性,但就不同基因而言其对 IS 的影响并非完全一致,考虑与种族差异性有关,期待更多纳入不同种族的研究证明此观点。

## 2.2 对氧磷酶相关基因及其单核苷酸多态性

对氧磷酶(Paraoxonase,PON)与动脉粥样硬化、冠心病和糖尿病等疾病发生有关<sup>[15-16]</sup>。我国学者研究了 PON 家族基因(包括 PON1,PON2 和 PON3)的启动子甲基化与 IS 的关系<sup>[17]</sup>,该研究选择病例组(IS 患者)和对照组(健康受试者)各 152 例,数据结果用甲基化参考百分比(Percentage of methylation reference,PMR)表示,该研究结果表明病例组 PON1 甲基化水平明显高于对照组,PON3 甲基化水平明显低于对照组,而 2 组中 PON2 基因的甲基化水平都极低(PMR 近乎为 0)<sup>[17]</sup>。此外,通过分析亚组结果发现 PON1 和 PON3 甲基化与男性 IS 的风险有关<sup>[17]</sup>;进一步的多元回归分析表明,PON3 甲基化水平上升是 IS 的保护因素,PON3、高密度脂蛋白胆固醇和尿酸的组合对 IS 具有良好的预测能力<sup>[17]</sup>;相似地,PON1 活性和多态性与 IS、脑白质病变、肌萎缩侧索硬化、痴呆和帕金森病等疾病的发生有关<sup>[18]</sup>;究其原因可能是氧化应激和脂质过氧化为 IS 发病的重要因素,而 PON1 在影响血液中的抗氧化剂方面起着重要作用。至于 PON3,其甲基化水平升高对 IS 的保护机制有待进一步研究。

## 2.3 受体蛋白酪氨酸磷酸酶(Receptor protein tyrosine phosphatase $\gamma$ ,RPTP $\gamma$ )相关基因及其单核苷酸多态性

国外学者 Kristoffer 等在转基因小鼠上发现了蛋白酪氨酸磷酸酶  $\gamma$  受体(Protein tyrosine phosphatase receptor gamma,PTPRG)基因座<sup>[19]</sup>;该基因座编码受体蛋白酪氨酸磷酸酶(Receptor protein tyrosine phosphatase  $\gamma$ ,RPTP $\gamma$ ),感受机体  $\text{HCO}_3^-$  水平并增强外周动脉内皮细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  活跃程度,进而在酸碱紊乱和组织代谢改变期间调节内皮介导的血管舒张、微血管灌注和血压变化。有趣的是,RPTP $\gamma$  不会影响静息血压,但会加剧过度换气引起的血压升高。有研究表明,PTPRG 中编码 RPTP $\gamma$  的功能缺失变异与 IS、心脏病的发生和心脏射血分数降低的风险增加有关。Cala 等人在一篇 Meta 分析中得出了相近的结论,他们认为 RPTPG SNP rs704341 与非裔美国人的 IS 发生相关<sup>[20]</sup>。

因为不平衡的血压引起了脑血管内血流动力学的变化,从而造成了大脑局部血液灌注不足并出现 IS,因此本研究有理由认为 PTPRG 是缺血易感性基因座。当然,这样的观点被证实需要在不同种族间更多的 RPTPG SNP 被发现。

## 2.4 乙醛脱氢酶 2(Acetaldehydedehydrogenase 2,ALDH2)相关基因及其单核苷酸多态性

大量研究证明了酒精是 IS 发病的危险因素之一<sup>[21-23]</sup>。乙醛脱氢酶 2(Acetaldehydedehydrogenase 2,ALDH2)作为酒精代谢中重要的氧化酶被人们熟知。山东大学陈玉国团队研究了 ALDH2 Glu504Lys 多态性对 IS 患者短期预后的影响,研究纳入 394 例 IS 患者(均在急性期内入院并接受治疗),通过测序确定了 ALDH2 基因分型,结果表明 Glu504Lys 与 IS 短期预后显著相关<sup>[24]</sup>。Glu504Lys 基因座的 GA+AA 基因型是发病 90 d 预后不良的独立危险因素,

提示 Glu504Lys 可能成为 IS 全新的治疗靶点。此外,在最近的一篇综述中作者通过统计学方法得出 ALDH2 SNP rs671 与中国人群的 IS 风险有关,其 A 等位基因可能是 IS 的危险因素<sup>[25]</sup>。

以往的研究证明了酒精对血压和心脏、血小板以及脑血流均有不同程度的影响,从而导致了 IS 的发生。未来的研究方向应当放在更多基因及其单核苷酸多态性影响 IS 的遗传学机制上,以期发现酒精相关 IS 的更多临床治疗和预防方案。

## 2.5 Notch 相关基因及其单核苷酸多态性

Notch 信号通路在中枢神经系统和外周神经系统的干/祖细胞的增殖和存活中起关键作用。哈尔滨医科大学刘树林团队评估 Notch3 基因的变异与 IS 的可能联系;该团队收集了 260 例脑梗死患者、300 例年龄较大的健康受试者和 300 例年龄较小的健康受试者(民族均为汉族)的 Notch3 基因并对其进行了测序和变异鉴定;他们在 Notch3 基因内或附近发现了 6 个变异包括 rs1044116,rs1044009,s1044006,rs10408676,rs1043996 和 rs16980398;其中 rs1044116,rs1044009,rs1044006 和 rs1043996 的遗传杂合度很高,而 rs10408676 和 rs16980398 的遗传杂合度很低,结果表明 Notch3 基因 SNP rs1044009 和 rs1044006 与中国汉族人群 IS 的风险和预后相关<sup>[26]</sup>。

事实上,在中枢神经系统中 Notch 1 及其配体通常高表达于胶质瘤患者体内,因此需要进一步的研究来探寻其与 IS 的发生关系,或者说这一发现是否意味着胶质瘤患者有更高的 IS 发病风险?

## 2.6 细胞色素 P450 2C19 (Cytochrome P450 2C19,CYP2C19)基因多态性

CYP2C19 基因多态性影响许多药物的代谢,我们所熟知的氯吡格雷便是其中之一;有研究指出 CYP2C19 功能缺失等位基因的患者服用氯吡格雷增加了心脑血管病不良事件的风险<sup>[27]</sup>。樊丹君等人在一项纳入 72 例老年 IS 患者的研究中利用基因芯片技术探索了 CYP2C19 基因多态性与老年 IS 的相关性,结果显示 CYP2C19 SNP rs4244285 A 等位基因显著增加了 IS 风险<sup>[28]</sup>;其原因未明,考虑可能是因为该等位基因减缓或终止了相关药物代谢酶的表达、进而降低氯吡格雷血药浓度所致<sup>[28]</sup>。尽管样本量较少,但考虑到我国 CYP2C19 基因极高的变异率,该研究仍提示 CYP2C19 基因多态性可能与老年人罹患 IS 的风险增加和不良预后有关<sup>[28]</sup>。

在我们为氯吡格雷预防 IS 的不确切效果沮丧的同时,一种新型二磷酸腺苷(Adenosine diphosphate,ADP)P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂被学界广泛研究——替格瑞洛。该药为非前体药物,被人体吸收后可直接起效,从而规避了 CYP2C19 基因多态性的影响。基于对 CYP2C19 基因多态性的认识,近日我国天坛医院王拥军教授团队的最新研究证实了在携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的轻型 IS 患者中相较于氯吡格雷联合阿司匹林治疗,替格瑞洛联合阿司匹林治疗使 3 个月内 IS 再发风险降低 23%<sup>[29]</sup>。但是考虑到替格瑞洛发生严重出血事件的风险较高,尽管风险不超过获益,出于安全考虑,该项研究仍选择在轻型 IS 患者中进行<sup>[29]</sup>。因此,通过研究相关基因多态性发现一种适用于任何类型 IS 的药物

将成为下 1 个目标。

## 2.7 胃饥饿素(Ghrelin)相关基因及其单核苷酸多态性

胃饥饿素(Ghrelin)由胃底部 P/D1 细胞和胰腺的  $\epsilon$  细胞产生,其体内水平在餐前升高、餐后降低,具有刺激生长激素分泌、调节食物摄入等作用<sup>[30]</sup>。国内学者季晓宇等人进行了一项关于 Ghrelin 基因和 IS 风险及预后的研究,该研究通过收集 200 例 IS 患者(实验组)和 200 例健康人(对照组)的静脉血做基因测序,检测 Ghrelin 基因 SNP rs26312, rs26802 和 rs27647,结果发现实验组 rs26802 和 rs27647 的基因型分布与对照组相比有显著差异;rs26312 的 AA 基因型与 Ghrelin 基因表达水平显著相关,实验组中 Ghrelin 基因的表达水平明显低于对照组<sup>[31]</sup>。此外,该团队发现 Ghrelin 基因与凝血功能有关联<sup>[31]</sup>;有诸多研究表明,高凝状态往往提示 IS 的高风险和不良预后<sup>[32-33]</sup>。具体来说,Ghrelin 基因 SNP rs26802 与 D-二聚体相关,而 TG 基因型患者的 D-二聚体水平显著降低;Ghrelin 基因 SNP rs27647 与凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)相关,而 TT 基因型患者 PT 明显更短;Ghrelin 基因 SNP rs26312 与部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)相关,而 GG 基因型患者 APTT 显著缩短。

总而言之,Ghrelin 基因及其单核苷酸多态性与 IS 高风险显著相关。这一发现提示在临床中遇到顽固性高凝状态的 IS 患者时可以考虑行基因检测以明确病因,避免延误治疗。

## 2.8 无翅/集成(Wingless/Integrated, Wnt)信号通路相关基因及其单核苷酸多态性

1982 年 Wnt 基因首次在小鼠乳腺癌中被发现,此后逐渐发现 Wnt 信号通路能够控制胚胎的轴向发育,提示在神经系统胚胎发育中的重要性<sup>[34]</sup>。其家族成员 Wnt2B 位于常染色体 1p13.2 上,参与 Wnt 途径<sup>[35]</sup>。Shi 等人观察到 Wnt2B 基因在 IS 患者中表达增加<sup>[36]</sup>。一项包含 476 例健康受试者和 501 例 IS 患者的研究评估了 Wnt2B 基因变异对我国汉族人群 IS 易感性的影响,实验检测到 Wnt2B 中 rs12037987, rs10776752, rs3790606, rs351364 和 rs3790608 共 5 个多态性基因分型,其中 rs12037987 和 rs10776752 与 IS 易感性增加有关;在 65 岁以下的受试者中 rs12037987, rs10776752 和 rs3790606 在女性群体中表现出与 IS 高风险及不良预后相关<sup>[37]</sup>。

尽管对 Wnt2B 基因多态性已经有了一定的认识,但目前体实验仍以动物实验为主,并且各实验结论也不尽一致。这也提示研究人类 Wnt2B 基因多态性对 IS 的确切影响还需要很长的路要走。

## 2.9 同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)及其代谢酶相关基因及其单核苷酸多态性

同型半胱氨酸(Hcy)是一种内源性非结构蛋白,积极参与众多生化反应,是心脑血管疾病的独立危险因素。临床观察证明 Hcy 及其代谢基因的遗传多态性如亚甲基四氢叶酸还原酶(5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)、胱硫醚  $\beta$ -合酶(Cystathionine  $\beta$ -synthase, CBS)、DNA 甲基转移酶(Deoxyribo nucleic acid methylation, DNMT)和烟酰胺 N-甲基转移酶(Nicotinamide N-Methyltransferase,

NNMT)可能会导致 IS 发生<sup>[38-41]</sup>。其中 MTHFR 是调节 Hcy 代谢的重要酶,编码该酶的基因的一些多态性与酶活性降低有关。有研究表明,成人 IS 与 MTHFR 677(CT + TT)和 1298(AC + CC)基因型之间存在显著关联,且这两种基因及其单核苷酸多态性之间的协同相互作用<sup>[42]</sup>。

目前临床上对于高 Hcy 血症常应用叶酸、维生素 B12 等药物对症治疗,而上述研究结果意味着对于一些叶酸或维生素 B12 代谢异常的高同型半胱氨酸血症患者,研制针对 MTHFR 基因的药物可能有效地降低 Hcy 水平。

## 2.10 炎症因子基因及其单核苷酸多态性

血清淀粉样蛋白 A(Serum amyloid A protein, SAA)是急性炎症状态的敏感标志物,其血浆水平因感染、创伤或压力而显著升高<sup>[43]</sup>。SAA 的持续高表达可能通过干扰高密度脂蛋白(High-density lipoprotein, HDL)的胆固醇转运和抗氧化功能而导致动脉粥样硬化。许多研究表明,SAA 的持续高表达可能有助于动脉粥样硬化的形成和发展,并且升高 SAA 水平与动脉粥样硬化风险增加有关<sup>[44-45]</sup>。另外,最近有研究报道在慢性炎症反应中 SAA 除了与 HDL 结合外,还与低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein, LDL)结合。Xie 等人报道了 SAA1 和 SAA2 基因及其单核苷酸多态性与颈动脉内膜中层厚度(Carotid intima media thickness, CIMT)的关联<sup>[46]</sup>。Jie 等人认为 SAA SNP rs12218 可能是 IS 较高的危险因素,而 rs12218 可能与男性和 SAA 弱相关<sup>[47]</sup>。

## 3 结束语

本研究就目前研究较多的基因、基因家族、基因座和基因及其单核苷酸多态性与 IS 临床预后的相关性做了总结(表 1),包括脂代谢相关基因多态性、对氧磷酶(PON)相关基因多态性、受体蛋白酪氨酸磷酸酶(RPTPy)相关基因多态性、乙醛脱氢酶 2(ALDH2)相关基因多态性、Notch 相关基因多态性、胃饥饿素(Ghrelin)相关基因多态性、Wnt 信号通路相关基因多态性和同型半胱氨酸(Hcy)及其代谢酶相关基因多态性。

实际上,遗传因素中或许还有更多与 IS 风险及预后有关的基因未被发现。这些基因通过不同的通路和作用机制来增加或减低 IS 的罹患风险,并提示较差或良好的 IS 临床预后。

不同于吸烟、饮酒、高血压病等常见的可人为控制的危险因素,基因的存在是终身的且可遗传的;至少在目前的医疗水平下遗传因素是不可控的。或许这样的消息让人感到沮丧,但是近年来越来越多的科学家投身基因相关的工作,正是为了探索通过基因手段治疗人类疾病,尤其各种顽疾的可能性。目前已有一些神经系统疾病在基因治疗的研究上取得了一定进展,如肌萎缩侧索硬化(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、肝豆状核变性(Wilson's disease, WD)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)等<sup>[48-51]</sup>。需要注意的是,尽管目前已经发现了一些与 IS 风险及预后相关的基因,它们在调控 IS 发生的过程中究竟是同时作用还是按照某一特定的顺序级联发生? 各基因之间是否存在相互拮抗或协同效应? 以及对于不同种族而言,IS 预后相关基因的调控机制是否

表 1 IS 风险相关基因

基因	基因亚型/SNP	IS 风险相关性
ApoE	ε2	与 IS 发生风险降低相关
	ε3	与 IS 发生无明显相关性
	ε4	与 IS 发生风险增高相关
	HindIII	与 IS 发生风险降低相关
LPL	PvuII	与 IS 发生风险降低相关
	Ser447Ter	与 IS 发生风险相关性不明确
	PON1	与男性 IS 发生风险增高相关
PON	PON2	甲基化水平极低,无相关意义
	PON3	与男性 IS 发生风险减低相关
PTPRG	rs704341	与非裔美国人 IS 发生风险增高相关
ALDH2	Glu504Lys	GA + AA 基因型与 IS 短期预后不良相关
	rs671	A 等位基因增加 IS 风险
	rs1044009	遗传杂合度高,与汉族人群 IS 风险相关
	rs1044006	遗传杂合度高,与汉族人群 IS 风险相关
Notch3	rs1044116	遗传杂合度高,与汉族人群 IS 风险无明显相关性
	rs1043996	遗传杂合度高,与汉族人群 IS 风险无明显相关性
	rs10408676	遗传杂合度低,与汉族人群 IS 风险无明显相关性
	rs16980398	遗传杂合度低,与汉族人群 IS 风险无明显相关性
CYP2C19	rs4244285	A 等位基因显著增加 IS 风险
	rs26802	TG 基因型携带者 D-Dimer 较低,与 IS 风险降低相关
		GG 基因型携带者 APTT 较低,与 IS 风险增高相关
Ghrelin	rs26312	AA 基因型携带者与 Ghrelin 基因表达水平相关
	rs27647	TT 基因型携带者 PT 较低,与 IS 风险增高相关
	rs12037987	与 IS 易感性增加有关,与女性 IS 风险增高相关
	rs10776752	与 IS 易感性增加有关,与女性 IS 风险增高相关
WNT2B	rs3790606	与女性 IS 风险增高相关
	rs351364	无相关意义
	rs3790608	无相关意义
	rs1801133	与成年人 IS 风险增高相关
Hcy	rs1801131	与成年人 IS 风险增高相关
SAA	rs12218	与 IS 风险相关

相同? 这一系列问题均有待深入且详细的探索。

总之,在过去几年中高通量基因分型技术的出现和大型国际联盟的建立为复杂的脑卒中遗传学带来了重要的新见解。到目前为止,大多数复杂的脑卒中遗传学研究都集中在常见的单核苷酸多态性;对于其他复杂疾病,这些确定的常见风险变异仅解释了疾病遗传性的一小部分。其他类型的变异如少见的(1%~5%)或罕见的(<1%)单核苷酸变异、或结构变异如拷贝数变异尚未得到充分探索。新的全基因组基因分型阵列现在也部分覆盖了较低频率的变异,更重要的是下一代测序技术的出现使得大样本的测序更容易获得,从而为研究未探索的稀有变异和结构变异开辟了新的途径。通过外显子组芯片基因分型、全外显子组和全基因组测序获得的稀有变异的并行数据正在累积。除了发现新的风险位点外,测序可能有助于精确定位通过全基因组关联研究发现的遗传风险位点,并有助于识别潜在的因果变异和基因。通过将基因组信息与转录组学、表观基因组学、蛋白质组学、代谢组学和其他组学数据相结合,我们对脑卒中遗传学基础的理解将得到进一步丰富。通过提供关键信息来识别基于观察到的统计关联的因果变异和基因,这将是脑卒中基因治疗

道路上具有深远意义的里程碑。

参 考 文 献

[1] Wu SM, Wu B, Liu M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(4): 394-405.

[2] Tuttolomondo A. Ischemic stroke pathogenesis: genetics, epigenetics and inflammation[J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(34): 4207-4208.

[3] Kim JS. Role of blood lipid levels and Lipid-Lowering therapy in stroke patients with different levels of cerebral artery diseases: reconsidering recent stroke guidelines[J]. J Stroke, 2021, 23(2): 149-161.

[4] Brooks DC, Schindler JL. Management of hyperlipidemia after stroke[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2019, 21(12): 93.

[5] Huang YQ, Liu L, Liu XC, et al. The association of blood lipid parameters variability with ischemic stroke in hypertensive patients[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31(5): 1521-1532.

[6] Zhao J, Lu W, Ren Y, et al. Apolipoprotein E regulates lipid metabolism and α-synuclein pathology in human iPSC-derived cerebral organoids[J]. Acta Neuropathol, 2021, 142(5): 807-825.

[7] Wu H, Huang Q, Yu Z, et al. The SNPs rs429358 and rs7412 of APOE gene are association with cerebral infarction but not SNPs rs2306283 and rs4149056 of SLC01B1 gene in southern Chinese Hakka population[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 202.

[8] Kumar A, Kumar P, Prasad M, et al. Association between Apolipoprotein ε4 Gene Polymorphism and Risk of Ischemic Stroke: A Meta-Analysis[J]. Ann Neurosci, 2016, 23(2): 113-121.

[9] Taghizadeh E, Ghayour-Mobarhan M, Ferns GA, et al. A novel variant in LPL gene is associated with familial combined hyperlipidemia[J]. Biofactors, 2020, 46(1): 94-99.

[10] Cao L, Li Q, Chen X. The HindIII and PvuII polymorphisms of lipoprotein lipase (LPL) gene reduce the risk of ischemic stroke (IS): A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(18): e0483.

[11] Kumari A, Kristensen KK, Ploug M, et al. The Importance of Lipoprotein Lipase Regulation in Atherosclerosis. Biomedicines, 2021, 9(7): 782.

[12] Ference BA, Kastelein J, Ray KK, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL variants and LDL-C-Lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease[J]. JAMA, 2019, 321(4): 364-373.

[13] Wang C, Sun T, Li H, et al. Lipoprotein lipase Ser447Ter polymorphism associated with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis[J]. Thromb Res, 2011, 128(5): e107-e112.

[14] Nettleton JA, Steffen LM, Ballantyne CM, et al. Associations between HDL-cholesterol and polymorphisms in hepatic lipase and lipoprotein lipase genes are modified by dietary fat intake in African American and White adults[J]. Atherosclerosis, 2007, 194(2): e131-e140.

[15] Wysocka A, Zwolak A. The relevance of noncoding DNA variations of paraoxonase gene cluster in Atherosclerosis-Related diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2137.

- [16] Didas N, Thitisopee W, Porntadavity S, et al. Arylesterase activity but not PCSK9 levels is associated with chronic kidney disease in type 2 diabetes[J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(9): 1725-1732.
- [17] Xiao J, Li X, Yuan Q, et al. PON1 hypermethylation and PON3 hypomethylation are associated with risk of cerebral infarction[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2019, 16(2): 115-122.
- [18] Salari N, Rasoulpoor S, Hosseinian-Far A, et al. Association between serum paraoxonase 1 activity and its polymorphisms with multiple sclerosis: a systematic review[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(2): 491-500.
- [19] Hansen KB, Staehr C, Rohde PD, et al. PTPRG is an ischemia risk locus essential for HCO(3)(-)-dependent regulation of endothelial function and tissue perfusion[J]. *Elife*, 2020, 9: e57553.
- [20] Carty CL, Keene KL, Yc C, et al. Meta-Analysis of Genome-Wide association studies identifies genetic risk factors for stroke in African americans[J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2063-2068.
- [21] Drieu A, Lanquetin A, Levard D, et al. Alcohol exposure-induced neurovascular inflammatory priming impacts ischemic stroke and is linked with brain perivascular macrophages[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(4): 129226.
- [22] Duan Y, Wang A, Wang Y, et al. Cumulative alcohol consumption and stroke risk in men[J]. *J Neurol*, 2019, 266(9): 2112-2119.
- [23] Larsson SC, Wallin A, Wolk A, et al. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Med*, 2016, 14(1): 178.
- [24] Qu Y, Zhang H, Li H, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) Glu504Lys polymorphism affects collateral circulation and Short-Term prognosis of acute cerebral infarction patients[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 4559-4566.
- [25] Jiang Y, He J, Liu H, et al. Association between ALDH2 rs671 polymorphism and risk of ischemic stroke: A protocol for systematic review and meta analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(21): e20206.
- [26] Zhu CY, Wang Y, Zeng QX, et al. Combined effects of age and polymorphisms in Notch3 in the pathogenesis of cerebral infarction disease[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(5): 1157-1164.
- [27] Alkattan A, Alsalamene E. Polymorphisms of genes related to phase-I metabolic enzymes affecting the clinical efficacy and safety of clopidogrel treatment[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17(6): 685-695.
- [28] 樊丹君, 李晨怡, 陈进, 等. CYP2C19 基因多态性与老年人脑梗死的相关性[J]. *中国医学科学院学报*, 2018, 40(6): 765-768.
- [29] Wang Y, Meng X, Wang A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in CYP2C19 Loss-of-Function Carriers with Stroke or TIA[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(27): 2520-2530.
- [30] Sakata I, Takemi S. Ghrelin-cell physiology and role in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2021, 28(2): 238-242.
- [31] Chen L, Zhao H, Shen J, et al. Association between ghrelin gene polymorphism and cerebral infarction [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e924539.
- [32] Qiu F, Wu Y, Zhang A, et al. Changes of coagulation function and risk of stroke in patients with COVID-19[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(6): e02185.
- [33] Winiewski A, Karczmarzka-Wódzka A, Sikora J, et al. Hy-percoagulability as measured by thrombelastography May be associated with the size of acute ischemic Infarct-A pilot study [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(4): 712.
- [34] Miller JR, Moon RT. Signal transduction through beta-catenin and specification of cell fate during embryogenesis[J]. *Genes Dev*, 1996, 10(20): 2527-2539.
- [35] Katoh M. WNT2B; comparative integromics and clinical applications(Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2005, 16(6): 1103-1108.
- [36] Shi J, Tang J, Mu D Z. Bioinformatic analysis of differentially expressed genes involved in the post-hypoxic ischemic brain damage of newborn rats[J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2016, 47(5): 722-726.
- [37] Yuan H, Fan P, Yao L, et al. Contribution of WNT2B genetic variants to ischemic stroke occurrence in a Chinese Han population[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(1): e128-e135.
- [38] Zhang T, Jiang Y, Zhang S, et al. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(12): e19467.
- [39] Qin X, Spence JD, Li J, et al. Interaction of serum vitamin B (12) and folate with MTHFR genotypes on risk of ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2020, 94(11): e1126-e1136.
- [40] Li B, Li Y, Xu S, et al. A comprehensive association analysis between homocysteine metabolic pathway gene methylation and ischemic stroke in a Chinese hypertensive population[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(3): e23689.
- [41] Gou Y, Ye Q, Liang X, et al. Homocysteine restrains hippocampal neurogenesis in focal ischemic rat brain by inhibiting DNA methylation[J]. *Neurochem Int*, 2021, 147: 105065.
- [42] Fekih-Mrissa N, Mrad M, Klai S, et al. Methylene-tetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C) polymorphisms, hyperhomocysteinemia, and ischemic stroke in Tunisian patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(4): 465-469.
- [43] Su Q, Weindl G. Glucocorticoids and toll-like receptor 2 cooperatively induce acute-phase serum amyloid a[J]. *Pharmacological Research*, 2018, 128: 145-152.
- [44] Shridas P, Tannock LR. Role of serum amyloid A in atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2019, 30(4): 320-325.
- [45] Sack GJ. Serum amyloid A-a review[J]. *Mol Med*, 2018, 24(1): 46.
- [46] Xie X, Ma YT, Yang YN, et al. Polymorphisms in the SAA1/2 gene are associated with carotid intima media thickness in healthy Han Chinese subjects: the cardiovascular risk survey[J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e13997.
- [47] Zhao J, Piao X, Wu Y, et al. Association of SAA gene polymorphism with ischemic stroke in northern Chinese Han population[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 380: 101-105.
- [48] Cappella M, Ciotti C, Cohen-Tannoudji M, et al. Gene therapy for ALS-A perspective[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4388.
- [49] Tang S, Bai L, Zheng SJ. Research progress in gene therapy for Wilson's disease[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2021, 29(1): 21-24.
- [50] Feneberg E, Otto M. Gene-specific treatment approaches in Alzheimer's disease and other tauopathies [J]. *Nervenarzt*, 2020, 91(4): 312-317.
- [51] Chen W, Hu Y, Ju D. Gene therapy for neurodegenerative disorders: advances, insights and prospects[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(8): 1347-1359.