

P53 凋亡通路基因之间交互作用与急性缺血性脑卒中后神经功能恶化和功能预后的关系

胡曼 易兴阳 周强 任高平 林静 李洁 王淳

【摘要】 目的 探讨 P53 凋亡通路基因多态性与缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)后神经功能恶化(Neurologic deterioration, ND)和功能预后的关系。**方法** 对急性缺血性脑卒中患者的 9 个凋亡相关基因位点多态性进行测定,采用广义多因素降维法(Generalized multifactor dimensionality reduction, GMDR)分析基因-基因交互作用;原发终点为 ND;ND 定义为急性缺血性脑卒中后 10 d 内病情恶化,美国国立卫生研究院卒中量表(National institutes of health stroke scale, NIHSS)评分与入院时相比增加 2 分及以上者;次要终点为急性缺血性脑卒中后第 90 d 用改良 Rankin 量表(Modified rankin scale, mRS)评估的功能预后。**结果** 纳入 705 例 IS 患者,其中 174 例(24.7%)患者发生 ND,184 例(26.1%)患者功能预后不良(mRS 评分 ≥ 2)。单因素分析显示,9 个基因位点多态性与 ND 发生和功能预后无相关性,但 GMDR 分析发现 P53 rs1042522、鼠双微体基因-2(Murine double minute-2, MDM-2) rs2279744 和基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9) rs3918242 之间存在基因-基因交互作用,这 3 个基因位点高风险交互增加了 ND 发生的风险[危害比(Hazard ratio, HR) = 2.04, 95% 置信区间(Confidence interval, CI) = 1.22~5.64, $P = 0.018$]和不良的功能预后[比值比(Odds ratio, OR) = 2.68, 95% CI = 1.68~7.86, $P = 0.004$]。**结论** P53 rs1042522, MDM-2 rs2279744, MMP-9 rs3918242 交互作用可增加急性 IS 后 ND 的发生风险及不良的功能预后,可作为预测急性缺血性脑卒中后 ND 和不良功能结局的基因标志物。

【关键词】 基因多态性 缺血性脑卒中 鼠双微体基因-2 基质金属蛋白酶-9 神经功能恶化 P53 相关性

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2023)01-0014-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.01.003

The correlation between interactions among variants of P53 apoptotic pathway genes with neurologic deterioration and functional outcome in patients with acute ischemic stroke Hu Man*, Yi Xingyang, Zhou Qiang, et al. * Department of Neurology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000

【Abstract】 Objective To investigate the association of variants in P53 apoptotic pathway genes with Neurologic deterioration (ND) and functional outcome in patients with acute ischemic stroke(AIS). **Methods** Genotypes of nine variants in apoptosis-relevant genes were measured in patients with AIS. Gene-gene interactions were analyzed by generalized multifactor dimensionality reduction (GMDR). The primary outcome was ND. ND was diagnosed in patients who worsened ≥ 2 points (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS score) within the first 10 days of stroke onset. The secondary outcome was functional status at 90 days after AIS as measured by modified Rankin Scale (mRS) score. **Results** A total of 705 enrolled patients, ND occurred in 174 (24.7%) patients, and 184 (26.1%) patients were poor functional outcome (mRS score ≥ 2). Although the nine variants were not significantly associated with ND and functional outcome by univariate analysis, there was a gene-gene interaction among P53 rs1042522, MDM-2 rs2279744, and MMP-9 rs3918242 using GMDR analysis. The high-risk interaction among the three variants was independently associated with higher risk of ND (HR = 2.04, 95% CI = 1.22~5.64, $P = 0.018$) and poor functional outcome (OR = 2.68, 95% CI = 1.68~7.86, $P = 0.004$) after adjusting for the covariates. **Conclusion** The interactions among P53 rs1042522, MDM-2 rs2279744 and MMP-9 rs3918242 may increase the risk of ND and poor functional outcome.

基金项目:四川省科技厅科学研究基金项目(2018JY0164);四川省卫生计划委重点科研项目(16ZD046)

作者单位:610000 成都中医药大学医学与生命科学学院(胡曼);四川省德阳市人民医院神经内科[易兴阳(通信作者) 任高平 李洁 王淳];温州医科大学第三附属医院(周强)

come, and may be considered as a genetic marker of predicting ND and poor functional outcome after stroke.

【Key words】 Genetic polymorphism Ischemic stroke MDM-2 MMP-9 Neurologic deterioration

P53 Correlation

急性缺血性脑卒中后三分之一患者发生神经功能恶化(Neurologic deterioration, ND), ND 的发生与患者死亡和功能残疾相关。缺血半暗带神经元凋亡可能是 ND 发生的重要机制。有研究表明, P53, MDM-2 和 P21 基因单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNPs)在 DNA 损伤和细胞凋亡过程中发挥重要作用^[1]。基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)可激活炎性细胞因子、趋化因子和白细胞, 在脑缺血后神经元损伤、细胞凋亡和血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)损伤中发挥作用^[2]。然而, 迄今为止少有 P53, P21, MDM-2 和 MMP-9 基因 SNPs 与 IS 后 ND 和功能预后相关性的研究报道。

因此, 本研究通过研究 P53 凋亡通路相关基因 SNPs 及基因-基因间交互作用与 IS 后 ND 及功能预后的关系, 旨在探讨 ND 发生的基因机制, 以指导临床更好地预防 ND 发生, 改善 IS 患者功能预后。

1 对象与方法

1.1 研究对象 连续纳入 2014 年 3 月 - 2016 年 12 月首次发病、并在发病后 48 h 内入住参与医院的 IS 患者, IS 诊断符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 的诊断标准, 且经脑核磁共振扫描证实。所有患者均接受脑计算机体层摄影或磁共振血管造影、颈动脉彩超、普通心电图、24 h 动态心电图及超声心动图检查。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 40 岁; (2) 入院时美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS) 评分 ≤ 15 分。排除标准: (1) 接受溶栓治疗或取栓者; (2) 入院时 NIHSS 评分 > 15 分; (3) 伴严重的心、肝、肾脏疾病者或伴缺氧、感染发热者; (4) 其他少见病因型或未确定病因型者; (5) 不愿意参与本研究者。所有入组患者均接受基于指南的标准治疗。

1.2 危险因素评估 入院时记录患者的血管危险因素, 采集患者的空腹血糖检测血糖、甘油三酯(Triglycerides, TG)、总血浆胆固醇(Total plasma cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的水平。高脂血症定义为 $TG > 180 \text{ mg/dL}$, $TC > 200 \text{ mg/dL}$ 或使用降脂药物。用改良 TOAST(Trial of ORG 10172 in

the acute stroke treatment)分型标准对脑梗死进行病因学分型^[3]。

1.3 研究终点事件 住院期间采用 NIHSS 量表每天评估患者神经功能。研究的原发终点为 ND, 在发病后 10 d 内与入院时 NIHSS 评分比较增加 2 分及以上, 并排除出血性转化或其他血管区域新发脑梗死即诊断为 ND。本研究次要终点为发病后第 90 d 患者的功能预后, 采用改良 Rankin 量表(Modified Rankin Scale, mRS)评估患者的功能预后, mRS 评分 > 2 分者定义为功能预后差, mRS 评分 ≤ 2 分者定义为功能预后良好。

1.4 SNPs 的检测 从 NCBI 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>)选择凋亡相关基因的 SNPs, 依据以下标准: (1) 这些 SNPs 已经在以前研究中评价过^[4-6]; (2) 这些 SNPs 的最小等位基因频率 > 0.05 。据此, 选择出 P53 rs1042522, MDM-2 rs2279744, MDM-2 rs1690916, P21 rs1801270, MMP-9 rs1056628, MMP-9 rs3918242, MMP-9 rs17576, MMP-9 rs3787268, MMP-9 rs2250889 等 9 个位点为本研究检测位点; 采用改良苯酚/氯仿法提取外周血基因组 DNA, 使用 UNIQ-10 试剂盒进行纯化; 采用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱法(上海生工有限公司)对检测位点进行 SNPs 的基因分型^[7]; 采用 MassARRAY RT 软件 3.0.0.4 版进行实时识别基因型; 采用 MassARRAY Typer 软件 3.4 版进行分析。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件; 分类变量用例数、频数(n)或百分比($\%$)表示; 连续变量用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示; 发生 ND 和未发生 ND 患者入院时基线特征比较采用 t 检验(连续变量)和卡方检验(分类变量); 采用卡方检验分析 SNPs 的哈迪-温伯格平衡偏倚及发生 ND 和未发生 ND 患者基因型频率分布的差异; 采用广义多因子降维法(Generalized multifactor dimensionality reduction, GMDR) Beta 0.7 (www.healthsystem.virginia.edu/internet/addiction-genomics/Software)分析如前所诉的情景下基因-基因交互作用; 高风险交互基因型定义为 1, 低风险交互基因型定义为 0; Cox 比例风险模型调整协变量影响, 评估基因-基因相互作

用对 ND 的影响;多变量 logistic 回归分析高风险交互基因型对发病后第 90 d 功能预后的影响;所有检验均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 发生与未发生 ND 患者的基本特征比较 共入组的 705 例患者,住院时间为 10~18 d(中位数为 13.6 d),其中 174 例(24.7%)在脑卒中后 10 d 内发生 ND。与未发生 ND 患者比较,发生 ND 患者年龄更大、空腹血糖和糖化血红蛋白水平高(表 1)。

表 1 ND 患者与非 ND 患者的基线特征

特征	ND 患者 (<i>n</i> = 174)	非 ND 患者 (<i>n</i> = 531)	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	70.8 \pm 14.3	68.2 \pm 14.7	0.043
男[<i>n</i> (%)]	100(57.5)	295(55.6)	0.673
高血压病[<i>n</i> (%)]	140(80.5)	411(77.4)	0.412
糖尿病[<i>n</i> (%)]	65(37.4)	161(30.3)	0.091
房颤[<i>n</i> (%)]	21(12.1)	58(10.9)	0.671
当前吸烟者[<i>n</i> (%)]	72(41.4)	213(40.1)	0.778
高脂血症[<i>n</i> (%)]	100(57.5)	289(54.4)	0.482
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	153.4 \pm 14.8	152.6 \pm 17.5	0.552
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	90.1 \pm 11.8	89.5 \pm 15.7	0.593
空腹血糖($\bar{x} \pm s$, mM)	7.5 \pm 2.7	6.6 \pm 2.5	<0.001
糖化血红蛋白(Hemoglobin A1c, HbA1c)($\bar{x} \pm s$, %)	7.3 \pm 2.4	6.5 \pm 2.2	<0.001
发病至入院时间($\bar{x} \pm s$, h)	29.9 \pm 16.2	30.4 \pm 17.8	0.731
入院时 NIHSS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	10.9 \pm 3.5	10.4 \pm 3.7	0.125
脑卒中亚型[<i>n</i> (%)]			
动脉粥样硬化血栓形成	102(58.6)	306(57.6)	0.986
小动脉疾病	41(23.6)	134(25.2)	
心脏栓塞	31(17.8)	91(17.1)	
住院治疗[<i>n</i> (%)]			
抗高血压病	145(83.3)	422(79.5)	0.296
降血糖药	69(39.7)	171(32.2)	0.089
他汀类	166(95.4)	519(97.7)	0.113
阿司匹林	107(61.5)	337(63.5)	0.526
阿司匹林加氯吡格雷	44(25.3)	168(31.6)	0.111

2.2 发生与未发生 ND 患者基因型分布比较 9 个位点基因型分布符合哈迪-温伯格平衡($P>0.05$)。单因素分析显示,发生与未发生 ND 患者 9 个基因位点基因型分布频率比较无明显差异($P>0.05$)(表 2)。

2.3 基因-基因交互作用 GMDR 分析发现,9 个基因位点间存在基因-基因交互作用。调整混杂变量后 ND 的最佳交互模式为 P53 rs1042522,MDM-2 rs2279744 和 MMP-9 rs3918242 三个基因位点联合作用模型($P=0.021$)(表 3)。

表 2 ND 患者与非 ND 患者基因型分布比较[*n*(%)]

基因型	ND 患者	非 ND 患者	<i>P</i>
P53(rs1042522)			
CC	27(15.5)	97(18.3)	0.738
CG	88(50.6)	263(49.5)	
GG	59(3.9)	171(32.2)	
MDM-2(rs2279744)			
TT	36(20.7)	101(19.0)	0.885
TG	90(51.7)	275(51.8)	
GG	48(27.6)	155(29.2)	
MDM-2(rs1690916)			
GG	93(53.4)	307(57.8)	0.294
GA	65(37.4)	194(36.5)	
AA	16(9.2)	30(5.6)	
P21(rs1801270)			
CC	38(21.8)	134(25.2)	0.366
CA	82(47.1)	257(48.4)	
AA	54(31.0)	140(26.4)	
MMP-9(rs1056628)			
AA	114(65.5)	364(68.5)	0.516
AC	48(27.6)	142(26.7)	
CC	12(6.9)	25(4.7)	
MMP-9(rs3918242)			
CC	116(66.7)	388(73.1)	0.188
CT	46(26.4)	121(22.8)	
TT	12(6.9)	22(4.1)	
MMP-9(rs17576)			
AA	20(11.5)	60(11.3)	0.893
AG	70(40.2)	203(38.2)	
GG	84(48.3)	268(50.5)	
MMP-9(rs3787268)			
AA	65(37.4)	218(41.1)	0.678
AG	50(28.7)	145(27.3)	
GG	59(33.9)	168(31.6)	
MMP-9(rs2250889)			
CC	99(56.9)	296(55.7)	0.725
CG	52(29.9)	173(32.6)	
GG	23(13.2)	62(11.7)	

表 3 GMDR 分析鉴定 ND 患者的基因-基因相互作用

最佳模型	训练 准确性	训练 准确性	交叉验证 一致性	<i>P</i>
1	0.523	0.468	7/10	8(0.421)
1,2	0.581	0.523	8/10	7(0.227)
1,2,3	0.632	0.597	10/10	9(0.021)
1,2,3,4	0.504	0.468	9/10	6(0.137)
1,2,3,4,5	0.584	0.467	6/10	8(0.359)
1,2,3,4,5,6	0.611	0.543	5/10	6(0.554)
1,2,3,4,5,6,7	0.425	0.611	7/10	6(0.472)
1,2,3,4,5,6,7,8	0.542	0.493	9/10	6(0.535)
1,2,3,4,5,6,7,8,9	0.798	0.522	8/10	6(0.633)

注:1~9 分别代表 rs1042522, rs2279744, rs3918242, rs1690916, rs1801270, rs1056628, rs3787268, rs17576 和 rs2250889

以 rs1042522, rs2279744 和 rs3918242 三个位点野生基因型为参考,评估 3 个基因位点不同基因

型组合与 ND 发病风险的关系显示,与携带野生基因型 rs1042522CC,rs2279744TT,rs3918242CC 患者比较,rs1042522GG,rs2279744GG,rs3918242TT;rs1042522GG,rs2279744GG,rs3918242TT/CT;rs1042522GG,rs2279744TG,rs3918242CT 这三种基因型组合增加了 ND 发生的风险(表 4),这 3 个组合基因型定义为高风险交互基因型。其余基因型组合未达到 $P<0.05$ (表 4),定义为低风险交互基因型。

表 4 基因型组合与 ND 的相关性

Rs1042522	Rs2279744	Rs3918242	OR	95%CI	P
CC	TT	CC	1*	—	—
GG	GG	TT	2.76	1.31~5.96	0.003
GG	GG	TT,CT	2.12	1.18~5.16	0.008
GG	TG	CT	1.89	1.06~4.58	0.027
CG	TG	CT	1.52	0.97~2.36	0.198
GG,CG	GG	TT	1.24	0.95~2.88	0.387
CG	GG,TG	TT	1.13	0.86~2.05	0.497
GG,CG	GG,TG	TT,CT	1.08	0.83~1.95	0.586

注: * 为每个变异的野生型基因型作为参考;比值比(Odds ratio,OR)

2.4 高风险交互基因型与 ND 发病风险及发病后第 90 d 功能预后的相关性 携带高风险交互基因型患者 ND 发生率明显高于携带低风险交互基因型患者[33.2%(65/196)比21.4%(109/509), $P<0.001$]。高风险交互基因型定义为 1,低风险交互基因型定义为 0。Cox 比例风险模型调整单因素分析 $P<0.2$ 的变量[包括年龄、糖尿病、空腹血糖、糖化血红蛋白、入院时 NIHSS 评分、他汀类药物、阿司匹林加氯吡格雷和 rs3918242CT/TT],rs1042522,rs2279744,rs3918242 三个基因位点高风险交互基因型与 ND 发生风险增高独立相关[危害比(Hazard ratio,HR)=2.04,95%CI=1.22~5.64, $P=0.018$](表 5)。

表 5 ND 独立预测因子 Cox 回归分析

因素	HR	95%CI	P
年龄	0.85	0.72~1.46	0.453
糖尿病	0.91	0.85~1.95	0.322
空腹血糖	1.73	1.02~2.76	0.041
糖化血红蛋白	1.34	0.96~1.86	0.106
入院时 NIHSS 评分	1.21	0.92~2.13	0.412
他汀类药物	0.86	0.68~1.22	0.633
阿司匹林加氯吡格雷	0.72	0.53~0.99	0.033
rs3918242CT/TT	1.36	0.92~2.36	0.286
高危交互变量	2.04	1.22~5.64	0.018

注:连续变量的危害比(Hazard ratio,HR)是指每 1 个方差的增加

使用 mRS 评估发病后第 90 d 患者的功能预后,发现 184 例(26.1%)患者的功能预后差(mRS 评分 >2)。携带高危交互基因型患者较携带低风险交互基因型患者出现不良功能预后的比例显著升高(35.6%[84/236]比21.3%[100/469], $P<0.001$)。多元 logistic 回归分析调整上述协变量后发现,rs1042522,rs2279744 和 rs3918242 三个基因位点高风险交互基因型为患者发病后第 90 d 功能预后不良的独立预测因素[比值比(odds ratio,OR)=2.68,95%CI=1.68~7.86, $P=0.004$](表 6)。

表 6 Logistic 回归分析入院后第 90 d(mRS >2)功能不良相关的自变量

因素	OR	95%CI	P
年龄	0.87	0.68~1.42	0.637
糖尿病	0.86	0.72~1.17	0.623
高血压病	1.01	0.92~1.85	0.564
入院 NIHSS 评分	1.82	1.06~3.46	0.024
神经功能恶化	3.68	1.94~9.68	0.002
空腹血糖	1.04	0.94~2.35	0.352
阿司匹林加氯吡格雷	0.86	0.67~1.02	0.132
高危交互变量	2.68	1.68~7.86	0.004

注:连续变量的比值比(Odds ratio,OR)表示每 1 个方差的增加

3 讨论

既往研究表明,神经元凋亡是脑缺血性损伤的重要机制,与 IS 患者的死亡和功能预后不良相关^[4,8]。神经元凋亡调控通路复杂,局灶性脑缺血大鼠模型研究表明,P53 凋亡信息传导通路受相关基因的编码和调控,在脑缺血后神经元死亡中发挥关键作用^[9]。然而,P53 凋亡信息传导通路相关基因多态性与 IS 后 ND 发生和功能预后的相关性还没有阐明。

既往大量研究表明,P53 和 MDM2 基因 SNPs 在 DNA 损伤和细胞凋亡中发挥重要作用,并与癌症发病风险增加独立相关^[1,10-11]。人 P53 rs1042522 SNP 调控脑缺血诱导神经元凋亡的易感性和脑卒中后的功能预后^[4]。P53 rs1042522 SNP 可以通过调控线粒体 P53 蛋白的稳定性来调节神经元的缺血性耐受^[12]。MMP-9 多态性调控 MMP-9 蛋白的转录,与 IS 发病、癌症风险的增加及 IS 的出血性转化相关^[5-6,13]。MDM-2 是 P53 的重要调控因子,具有降解 P53 的功能,目前少有 MDM-2 多态性与 IS 相关性研究报道。本研究入组的 705 例急性 IS 患者,174 例(24.7%)发病后 10 d 内发生 ND,184 例

(26.1%)患者发病后第90 d的功能预后差(mRS评分 >2)。单因素分析没有发现发生与未发生ND患者9个基因位点基因型分布频率比较有统计学意义,但GMDR分析发现P53 rs1042522,MDM-2 rs2279744和MMP-9 rs3918242存在有基因-基因相互作用,这3个基因位点高风险交互基因型与ND发生风险增高和第90 d功能预后不良独立相关,提示P53凋亡信息传导通路相关基因多态性及它们间交互作用与IS后ND发生和功能预后具有相关性。

rs1042522,rs2279744和rs3918242三个基因位点交互作用增加ND发生和不良功能预后的机制尚不清楚,可能与这3个基因共同参与、协同影响细胞周期调控、DNA损伤、细胞凋亡和血脑屏障破坏有关^[1,4,10]。P53编码肿瘤抑制蛋白,能够调节真核细胞凋亡。P53 rs1042522SNP可能为凋亡诱导因子、抑制肿瘤转移、与肿瘤发病和进展相关^[14]。Gomez-Sanchez等研究发现P53 Arg/Arg(1042522)多态性与IS后早期ND和功能预后不良相关^[4]。原代神经元培养研究发现,Arg72-p53可以与B细胞淋巴瘤的线粒体相互作用,激活内在的线粒体凋亡通路和缺血诱导的神经元凋亡。动物脑卒中模型证实,P53抑制剂能够促进脑卒中后神经元再生和功能恢复^[15]。MDM-2是P53的重要调控因子,具有降解P53的功能^[16]。MDM-2基因多态性与IS后ND发生和功能预后相关性目前少有报道,但一些研究表明MDM-2多态性可能是子宫肌瘤和肝癌的危险因素^[17-18]。众所周知,神经细胞死亡和肿瘤发生可能具有共同的基础机制。MMP-9能够激活多种细胞因子,破坏血脑屏障,促进神经元损伤和凋亡。既往有研究表明,MMP-9多态性与IS发病、癌症风险的增加及IS患者出血性转化密切相关^[5-6,13]。因此,推测P53,MDM-2和MMP-9的高风险交互作用可协同激活内在凋亡通路和缺血诱导的细胞凋亡,从而增加了IS后ND发生风险和不良的功能预后,但其确切机制尚有待于今后进一步研究去证实。

尽管本研究发现具有较大的临床意义,但也有一些局限性。首先,本研究在2个中心进行,样本量偏小;其次,尽管本研究对P53,P21,MDM-2和MMP-9基因中已知的功能性变异进行了基因分型,但一些罕见的功能性变异并未在本研究人群中进行评估。此外,凋亡通路非常复杂,许多基因可能参与

调控凋亡,本研究只探讨了9个P53凋亡通路基因变异与ND发生和功能结局的关系;第三,尽管本研究发现P53,MDM-2和MMP-9的三种变异可能协同导致ND的高风险和不良功能预后,但本研究没有研究基因-基因相互作用的分子机制。因此,今后将进行原代培养神经元或脑缺血动物模型研究这3个基因位点交互作用的分子机制。

综上所述,脑卒中后ND和功能不良的发生率较高。P53 rs1042522,MDM-2 rs2279744,MMP-9 rs3918242之间存在有基因-基因相互作用,这3个基因位点高风险交互作用可增加急性IS后ND发生风险及不良的功能预后,可作为预测脑卒中后ND和不良功能结局的基因标志物。

参 考 文 献

- [1] Chen R, Liu S, Ye H, et al. Association of p53 rs1042522, MDM2 rs2279744, and p21 rs1801270 polymorphisms with retinoblastoma risk and invasion in a Chinese population[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13300.
- [2] Barr TL, Latour LL, Lee KY, et al. Blood-brain barrier disruption in humans is independently associated with increased matrix metalloproteinase-9[J]. *Stroke*, 2010, 41(3): e123-e128.
- [3] Han SW, Kim SH, Lee JY, et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism[J]. *Eur Neurol*, 2007, 57(2): 96-102.
- [4] Gomez-Sanchez JC, Delgado-Esteban M, Rodriguez-Hernandez I, et al. The human Tp53 Arg72Pro polymorphism explains different functional prognosis in stroke[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(3): 429-437.
- [5] Yuan M, Zhan Q, Duan X, et al. A functional polymorphism at miR-491-5p binding site in the 3'-UTR of MMP-9 gene confers increased risk for atherosclerotic cerebral infarction in a Chinese population[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 226(2): 447-452.
- [6] Zhu P, Liu Z, Zhou J, et al. Tanshinol inhibits the growth, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells via regulating the PI3K-AKT signaling pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12(12): 87-99.
- [7] Yi X, Liao D, Fu X, et al. Interaction among CYP2C8, EPHX2, and CYP4A11 Gene Variants Significantly Increases the Risk for Ischemic Stroke in Chinese Populations[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(11): 1148-1157.
- [8] Sairanen T, Karjalainen-Lindsberg ML, Paetau A, et al. Apoptosis dominant in the perinfarct area of human ischaemic stroke—a possible target of antiapoptotic treatments [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 1): 189-199.
- [9] Liu X, Li F, Zhao S, et al. MicroRNA-124-mediated regulation of inhibitory member of apoptosis-stimulating protein of p53 family in experimental stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44(7): 1973-1980.

- for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS)[J]. *Mult Scler*, 2012, 18(6): 891-898.
- [17] Chiaravalloti ND, Stojanovic-Radic J, Deluca J. The role of speed versus working memory in predicting learning new information in multiple sclerosis [J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2013, 35(2): 180-191.
- [18] Li M, He J, Liu X, et al. Structural and functional thalamic changes in Parkinson's disease with mild cognitive impairment [J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2020, 52(4): 1207-1215.
- [19] David E, Gold G, Herrmann FR, et al. Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2003, 106(1): 83-88.
- [20] Lewis SJG, Shine JM, Duffy S, et al. Anterior cingulate integrity: Executive and neuropsychiatric features in Parkinson's disease [J]. *Movement Disorders*, 2012, 27(10): 1262-7.
- [21] Disbrow EA, Carmichael O, He J, et al. Resting state functional connectivity is associated with cognitive dysfunction in non-demented People with Parkinson's disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2014, 4(3): 453-465.
- [22] Gorges M, Mller HP, Lul D, et al. To rise and to fall: functional connectivity in cognitively normal and cognitively impaired patients with Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(4): 1727-1735.
- [23] Fransson P, Marrelec G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis [J]. *Neuroimage*, 2008, 42(3): 1178-1184.
- [24] Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Dementia in Parkinson's disease: diffusion tensor imaging [J]. *Acta Neurol Scand*, 2007, 116(3): 177-181.
- [25] Summerfield C, Gomez-Ansón B, Tolosa E, et al. Dementia in Parkinson's disease [J]. *JAMA Neurol*, 2002, 59(9): 1415-1420.
- [26] Zhan ZW, Lin LZ, Yu EH, et al. Abnormal resting-state functional connectivity in posterior cingulate cortex of Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(10): 897-905.
- [27] Kropf E, Syan SK, Minuzzi L, et al. From anatomy to function: the role of the somatosensory cortex in emotional regulation [J]. *Rev Bras Psiquiatr*, 2019, 41(3): 261-269.
- [28] Conte A, Khan N, Defazio G, et al. Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson's disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(12): 687-697.

(2022-07-01 收稿)

(上接第 18 页)

- [10] Duan X, Yang Y, Wang S, et al. Interaction between polymorphisms in cell-cycle genes and environmental factors in regulating cholinesterase activity in People with exposure to omethoate [J]. *R Soc Open Sci*, 2018, 5(5): 172357.
- [11] Liu F, Li B, Wei Y, et al. P21 codon 31 polymorphism associated with cancer among white People: evidence from a meta-analysis involving 78,074 subjects [J]. *Mutagenesis*, 2011, 26(4): 513-521.
- [12] Ramos-Araque ME, Rodriguez C, Vecino R, et al. The neuronal ischemic tolerance is conditioned by the Tp53 Arg72pro polymorphism [J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 10(2): 204-215.
- [13] Zhang XM, Cao XH, Xu XY, et al. Correlation between the-1562C/T polymorphism in the matrix metalloproteinase-9 gene and hemorrhagic transformation of ischemic stroke [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3): 1043-1047.
- [14] Pietsch EC, Humbey O, Murphy ME. Polymorphisms in the p53 pathway [J]. *Oncogene*, 2006, 25(11): 1602-1611.
- [15] Luo Y, Kuo CC, Shen H, et al. Delayed treatment with a p53 inhibitor enhances recovery in stroke brain [J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(5): 520-530.
- [16] Qiu YL, Wang W, Wang T, et al. Genetic polymorphisms, messenger RNA expression of p53, p21, and CCND1, and possible links with chromosomal aberrations in Chinese vinyl chloride-exposed workers [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(10): 2578-2584.
- [17] Dong D, Gao X, Zhu Z, et al. A 40-bp insertion/deletion polymorphism in the constitutive promoter of MDM2 confers risk for hepatocellular carcinoma in a Chinese population [J]. *Gene*, 2012, 497(1): 66-70.
- [18] Salimi S, Hajizadeh A, Khodamian M, et al. Age-dependent association of MDM2 promoter polymorphisms and uterine leiomyoma in South-East Iran: a preliminary report [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2015, 41(5): 729-734.

(2022-07-04 收稿)