

# Progress in Investigating Susceptibility Genes for Ischemic Stroke

Hong Cao<sup>1</sup> Jun Yuan<sup>2\*</sup>

1. Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

2. Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

## Abstract

Ischemic stroke is a disease influenced by multiple genes and factors, with hypertension, hyperlipidemia, and atherosclerosis being recognized as risk factors. Traditional risk factors can only explain certain causes of ischemic stroke, while research has confirmed that genetic factors play a significant role in the occurrence of ischemic stroke. Investigating genetic risk factors can deepen our understanding of the pathogenesis of ischemic stroke and promote the exploration of genes and their polymorphic sites (SNPs) that affect stroke occurrence. This field is gradually evolving into a new research hotspot. This study aims to review the latest progress in research on genetic polymorphisms related to ischemic stroke, providing a reference for gene therapy targeting ischemic stroke.

## Keywords

ischemic stroke; susceptibility genes; genetic polymorphism

## 缺血性脑卒中易感基因研究进展

曹宏<sup>1</sup> 袁军<sup>2\*</sup>

1. 内蒙古医科大学 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

## 摘要

缺血性脑卒中是一种受多基因、多因素影响的疾病, 高血压、高血脂、动脉粥样硬化等均为缺血性脑卒中的危险因素, 传统的危险因素只能解释缺血性卒中的某些原因, 而研究证实, 在缺血性卒中的发生过程中, 遗传因素的作用十分显著。对遗传风险因素的调查能够深化我们对缺血性脑卒发病机制的理解, 同时也促使对影响脑卒中发生的基因及其多态位点 (SNP) 的探索, 这一领域逐渐发展为新的研究热点。本研究旨在综述国内外在缺血性脑卒中相关基因多态性研究方面的最新进展, 为基因治疗缺血性脑卒中提供参考依据。

## 关键词

缺血性脑卒中; 易感基因; 基因多态性

## 1 概述

缺血性脑卒中 (Ischemic stroke, IS) 是最常见的脑卒中, 是导致成人残疾的主要原因, 也是世界上最常见的致死原因之一。它严重危害了人体健康安全, 具有高发病率、高致残率、高死亡率、高复发率和并发症多的特点<sup>[1]</sup>。因此, 积极开展 IS 预防工作特别关键, 要针对不同的病因和危险因素。因此, 针对不同的病因和危险因素, 积极推进缺血性脑卒中的预防工作显得极为重要。通过采取有效的预防措施, 可以

识别和管理导致缺血性脑卒中的主要危险因素。此外, 识别和干预这些危险因素对于降低缺血性脑卒中的发生频率和改善患者预后具有重要意义。

目前的研究表明, 缺血性脑卒中的可控风险因素包括高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动、吸烟、饮酒以及其他尚未明确的因素。而不可控的风险因素则包括年龄、性别、遗传背景、家族史和种族等。尽管传统风险因素只能解释缺血性脑卒中的一部分成因, 但通过家系研究、双胞胎研究、队列研究和病例对照研究等方法, 已经证实缺血性脑卒中具有明显的遗传倾向。目前已发现 IS 的遗传倾向是非常明显的, 对遗传危险因子的研究有助于从遗传学的角度深入了解 IS 的发生机理, 并对可能出现的 IS 高危人群进行识别。有针对性地实施预防措施, 对这些高危个体进行早期干预, IS 患病率有望得到有效降低。寻找与卒中发生有关的基因及其

【作者简介】曹宏 (1997-), 男, 蒙古族, 中国内蒙古通辽人, 在读硕士, 医师, 从事神经病学研究。

【通讯作者】袁军 (1963-), 男, 中国内蒙古呼和浩特人, 本科, 主任医师, 从事神经病学研究。

单核苷酸多态性 (SNP), 成为时下人们关注的新热点。

全基因组关联研究 (GWAS) 旨在探讨全基因组中的序列变异, 尤其是单核苷酸多态性 (SNP)。通过 GWAS, 特定的 SNP 能够代表其单体型区域内的大多数其他 SNP, 从而帮助研究人员识别与某些疾病相关的 SNP。研究表明, 人类基因组中的 SNP 主要可以分为三种类型: 基因编码区域的单核苷酸多态性 (cSNP)、随机非编码区域的单核苷酸多态性 (rSNP) 以及基因调控区域的单核苷酸多态性 (pSNP)。在这三种类型中, cSNP 和 pSNP 可能会对基因功能造成影响, 显著改变表型特征。此外, GWAS 具有较高的敏感性, 能够有效识别与缺血性脑卒中相关的基因多态性。

## 2 缺血性脑卒中风险相关基因

### 2.1 载脂蛋白 E (ApoE) 基因

人载脂蛋白 E 是由 299 个氨基酸组成的血清糖蛋白, 位于染色体 19q13.2 上, 由 4 个外显子组成。ApoE 基因第 4 外显子的第 112 和 158 位密码子上分别有两个多态性位点, 从而产生了三种亚型: ApoE 2 (T/T, Cys 112/Cys 158)、ApoE 3 (T/C, Cys 112/Arg 158)、ApoE 4 (C/C, Arg 112/Arg 158) 和六种基因型 (E2/2、E2/3、E2/4、E3/3、E4/4 和 E3/4)。Apo-E 蛋白在脂质代谢和转运中起重要作用, 在脑中也有显著表达。有大量证据表明 Apo  $\epsilon$  4 等位基因与低密度脂蛋白胆固醇水平升高相关, 从而增加心血管疾病的风险<sup>[2,3]</sup>。

国内外对于 ApoE 基因多态性与脑梗死之间关系的研究较多, 普遍认为  $\epsilon$  4 等位基因是脑梗死的遗传易感因子<sup>[4]</sup>。在早期发生缺血性脑卒中的患者中, 多项 Meta 分析表明<sup>[5,6]</sup>, 带有 ApoE  $\epsilon$  4 等位基因的个体, 相较于携带  $\epsilon$  2 或  $\epsilon$  3 等位基因的个体, 其患病风险更高。此外, 病例研究也证实不同人群中, 缺血性脑卒中患者的  $\epsilon$  4 等位基因频率升高, 这使其成为缺血性脑卒中的一个危险因素<sup>[7]</sup>, 尤其是与颅内大血管相关性的 IS 相关<sup>[8]</sup>。尽管许多研究表明了 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因增加了缺血性脑卒中的风险, 但在广西汉族人群<sup>[9]</sup>和桂西壮族人群<sup>[10]</sup>的研究中却发现 ApoE 基因多态性与缺血性脑卒中无显著关联, 提示 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因与缺血性脑卒中的关系可能受到种族和地区的影响。

### 2.2 血管紧张素转换酶 (ACE) 基因

ACE 基因位于人类 17 号染色体的 q23 区域。该基因的第 16 个内含子中存在一个 287 bp 的 DNA 序列, 它的插入或缺失会影响循环 ACE 的水平。ACE 基因通过调节血压、炎症反应、氧化应激和神经保护等机制, 与缺血性脑卒中的发生和发展密切相关。其中, 目前研究较多的是位于 IN16 的 287bp 和 Alu 重复序列插入/缺失多态性 (insertion/deletion polymorphism), 简称 I/D 多态性<sup>[11,12]</sup>。

国内外对 ACE 基因与缺血性脑梗死关系研究较多。Addisu Melake 等人研究发现 ACE 基因 I/D 多态性与埃塞俄

比亚人群中高血压病史患者缺血性卒中的发展有显著相关性<sup>[13]</sup>。Hai Yuan 本分析提示 ACE (I/D) 基因多态性可能是缺血性卒中的危险因素, ACE 基因 DD 型可增加白种人缺血性卒中风险。亚组分析提示卒中亚型可能是缺血性卒中的遗传风险因素, 小血管病患者可能有更大的遗传倾向。ACE 基因 DD 基因型在埃及非心源性缺血性中风患者中很常见, 但似乎并不特定于大血管和小血管。

### 2.3 E 选择素 (E-selectin)

E 选择素基因 (E-selectin) 位于 1 号染色体上, 全长约 13kb, 包含 14 个外显子以及 13 个内含子, 目前研究显示 E 选择素存在至少 4 种基因多态性: ① Leu554Phe (等位基因 C/T); ② A1856G 多态性 (等位基因 A/G); ③ G98T 多态性 (等位基因 G/T); ④ Ser128Arg 多态性 (等位基因 A/C)。

缺血性脑卒中的发病机制复杂多样, 其中炎症是其中一个重要因素, 已被证明内皮是动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 早期炎症反应中的关键血管层。内皮细胞所产生的炎症因子过度表达造成的内皮功能障碍 (Endothelial dysfunction, ED) 是 AS 形成的基本环节。E 选择素作为粘附分子家族的成员, 被认为是内皮功能障碍的标志物, 在斑块形成和 AS 的发展过程中扮演关键角色, 其上调可能导致内皮炎症以及随后的缺血性脑卒中风险。

Yang 等的一项分析汇总显示, IS 与 E 选择素基因 S128R 多态性可能有关联, E-selectin 的 R 等位基因和 RS 基因型可能是中国汉族人群当中 IS 的危险因素。Ding 等人的分析指出, E 选择素基因 A561C 的 C 等位基因、AA 和 AC 基因型与人群中 IS 风险的增加有关。来自印度南部安得拉邦的调查显示 E-selectin S128R 基因多态性与 IS 最具有预测性的危险因素同样是 AC 基因型, 而且与 IS 的大动脉粥样硬化型和小动脉闭塞型中分型有着显著的关联, 风险是 AA 基因型的 9.81 倍。来自伊朗的有关研究中阐述了 E-selectin L554F 多态性与 IS 的风险明显相关。

### 2.4 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因

亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因 MTHFR 基因位于染色体 1p36.3 上, 包含 11 个外显子和 10 个内含子, cDNA 长为 2.2kb, 编码分子量为 74.6D 的蛋白。其生化功能是催化 5, 10-甲基四氢叶酸还原成 5-甲基四氢叶酸, 参与 Hcy 的再甲基化过程。MTHFR 的活性降低或缺乏将引起叶酸代谢障碍, 进而影响 Hcy 转化为蛋氨酸, 导致高同型半胱氨酸血症, 据报告, HHCY 通过增加动脉粥样硬化、血栓栓塞、单支血管疾病甚至动脉夹层的发生率, 与包括卒中在内的血管事件风险独立相关, 还有研究表明当个体同时携带、和基因型时, 携带者血栓性脑卒中的相对患病风险率增加至倍。

国内外对 MTHFR 基因与脑梗死关系研究较多。El-Khawaga OY、Dong X、Jin M、Ming Jin 等研究表明, MTHFR 基因 C677T 多态性与脑卒中显著相关。Nevin

Karakus、Xiaobo Dong 等研究表明 MTHFR 基因 A1298C 多态性与 IS 之间存在显著相关性。

## 2.5 一氧化氮合酶 (eNOS) 基因

一氧化氮合酶基因 (eNOS) 位于人类 7 号染色体长臂 (7q36), 总长度为 21kb, 包含 26 个外显子以及 25 个内含子, 编码 1203 个氨基酸。目前关注的基因位点有三个: rs1799983 (G894T)、4b/a 以及 rs2070744 (T786C)。eNOS 产生的一氧化氮能够减少血小板的聚集, 并且能够抑制血管平滑肌的收缩和增殖, 具有重要的抗血栓形成和抗炎特性。eNOS 功能的异常会导致一氧化氮 (NO) 生成速度的降低, 从而促使动脉粥样硬化的发展, 进而提高缺血性脑卒中 (IS) 的风险。

一些国内外的研究探讨了内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 相关基因与缺血性脑卒中的关系。Türkanoglu Özçelik A 等人在 2014 年对土耳其人群的研究发现, 单独的 G894T、T786C 和 4b/a 多态性与缺血性脑卒中之间并无显著关联, 但 G894T 与 4b/a 的联合存在与缺血性脑卒中的发生相关。Akhter M、Kang M K 和 Esparza G J 等研究则分别证实了 G894T 基因多态性与年轻的亚洲印第安人、韩国人以及年轻墨西哥人之间的缺血性脑卒中易感性相关。此外, Esparza G J 等证实 T 等位基因是缺血性脑卒中的独立危险因素。

## 2.6 基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 基因

基质金属蛋白酶 (MMP) 是一类依赖锌的内肽酶, 其中 MMP-9 基因位于人类染色体 20 的 q12.2-13.1 区域, MMP-9 是这种家族中最为重要的成员之一。MMP-9 能够降解基质蛋白, 导致动脉粥样斑块的松动和破裂, 从而引发血栓或栓塞, 增加缺血性脑卒中的风险。在 MMP-9 的单核苷酸多态性中, -1562C>T (rs3918242) 是最常见的突变形式, 它发生在启动子区域, 表现为 C 到 T 的碱基替换, 这一变异能够调节 MMP-9 的转录。研究表明, T 等位基因的转录活性较高, 因此携带 T 等位基因的个体在合成和分泌 MMP-9 方面更为活跃。

国内外的部分研究调查了 MMP-9 基因 -1562C/T 多态性与缺血性脑卒中 (IS) 之间的关联性, Omkar Kalidasrao Choudhari 等研究发现 MMP-9 基因 -1562C/T 多态性 (SNP rs3918242) 是预测缺血性中风的潜在标志物, 占一般人群的很大比例。其多态性易导致缺血性中风, 而其甲基化具有保护作用。Daofeng Fan 等研究发现 MMP-9 rs17576 基因多态性与汉族客家人 IS 风险增加相关, 且 MMP-9 rs17576 与 MMP-12 rs660599 相互作用也与 IS 风险增加相关。

## 3 结语

目前对于 IS 发病进展过程和预后的关系的内部机制依旧不甚明了, 而且与 IS 遗传相关基因众多, 可能存在着相互作用的差异。在临床实验方面也存在着不同程度的局限

性。希望未来有更多的研究者能够以更大规模的研究结合更多不同地域的人口、民族, 期待 IS 的遗传学研究能够在未来预测疾病发病风险和研制靶点药物及疾病预后方面取得实质性进展。

## 参考文献

- [1] Gorelick PB. The global burden of stroke: persistent and disabling[J]. *Lancet Neurol*, 2019,18(5):417-418.
- [2] Anthopoulos PG, Hamodrakas SJ, Bagos PG. Apolipoprotein E polymorphisms and type 2 diabetes: a meta-analysis of 30 studies including 5423 cases and 8197 controls[J]. *Mol Genet Metab*, 2010,100(3):283-91.
- [3] Al-Khedhairy AA. Apolipoprotein E polymorphism in Saudis[J]. *Mol Biol Rep*, 2004,31(4):257-60.
- [4] Kumar A, Kumar P, Prasad M, et al. Association between Apolipoprotein  $\epsilon$  4 Gene Polymorphism and Risk of Ischemic Stroke: A Meta-Analysis[J]. *Ann Neurosci*, 2016,23(2):113-121.
- [5] Wang QY, Wang WJ, Wu L, et al. Meta-analysis of APOE  $\epsilon$  2/ $\epsilon$  3/ $\epsilon$  4 polymorphism and cerebral infarction[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2013,120(10):1479-1489.
- [6] Gu L, Su L, Chen Q, et al. Association between the apolipoprotein E gene polymorphism and ischemic stroke in Chinese populations: New data and meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2013,5(3):853-859.
- [7] Kumar A, Sagar R, Kumar P, et al. Identification of genetic contribution to ischemic stroke by screening of single nucleotide polymorphisms in stroke patients by using a case control study design[J]. *BMC Neurol*, 2013,13:136.
- [8] Chutinet A, Suwanwela NC, Snabboon T, et al. Association between genetic polymorphisms and sites of cervicocerebral artery atherosclerosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012,21(5):379-385.
- [9] Gu, Lian. Association between the apolipoprotein E gene polymorphism and ischemic stroke in Chinese populations: New data and meta-analysis[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2013.
- [10] 蒙兰青,黄俊芳,简崇东,等. 桂西壮族人群 ACE、APOE 和 MTHFR 基因多态性与缺血性脑卒中的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2016,32(13):2083-2086.
- [11] 许虹,范茜君,郭春,等. 血管紧张素转换酶基因多态性与白族脑血管病患者的相关性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2010,27(3):211-214.
- [12] Tao HM, Shao B, Chen GZ. Meta-analysis of the ACE gene polymorphism in cerebral infarction[J]. *Can J Neurol Sci*, 2009,36(1):20-25.
- [13] Melake A, Berhane N. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and risk of ischemic stroke complication among patients with hypertension in the Ethiopian population[J]. *Front Neurol*, 2023,14:1093993.