

· 综述 ·

遗传因素在大动脉粥样硬化青年卒中中的作用研究进展

黄娟 李小波 陈益伟 江芷仪 龙攀遥 袁毅 胡舜通

中南大学湘雅三医院神经内科, 长沙 410013

通信作者: 胡舜通, Email: shuntonghu@126.com

【摘要】 青年卒中常有遗传因素参与其发病, 其亚型——大动脉粥样硬化型可能是由多种遗传和环境因素共同引起, 但人们对其潜在的发病机制知之甚少。文中阐述了遗传因素在动脉粥样硬化及相关危险因素中的作用, 探究了大动脉粥样硬化型青年卒中可能的遗传机制。在未来的科研中, 也许可以从青年卒中病因分型及相关遗传机制, 可改变的血管危险因素及二级预防策略的制定, 高分辨磁共振血管成像在青年卒中病因分型及早发性动脉粥样硬化、易损斑块等的发病机制等方面进一步研究, 以便为更好地了解识别相关卒中病因遗传学因素及采取有效的预防策略提供线索。

【关键词】 卒中; 成年人; 动脉粥样硬化; 遗传学; 多态性, 单核苷酸

基金项目: 国家自然科学基金(82101529); 湖南省自然科学基金(2023JJ40891); 湖南省重点领域研发计划(2023SK2037, 2023SK2006); 中南大学湘雅三医院“汇智育才计划”(YX202213)

Role of genetic factors in large atherosclerotic stroke in young adults

Huang Juan, Li Xiaobo, Chen Yiwei, Jiang Zhiyi, Long Panyao, Yuan Yi, Hu Shuntong

Department of Neurology, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China

Corresponding author: Hu Shuntong, Email: shuntonghu@126.com

【Abstract】 Genetic factors are often involved in the pathogenesis of young adult stroke, and its subtype, atherosclerotic type of large arteries, may be caused by a combination of genetic and environmental factors, but little is known about its underlying pathogenesis. To provide clues for better understanding of identifying relevant stroke etiological genetic factors and adopting effective preventive strategies, the role of genetic factors in atherosclerosis and related risk factors was described, and the possible genetic mechanisms of large-artery atherosclerotic stroke in young people were explored, which may be further investigated in future research in the following areas: etiological typing of stroke in young people and the related genetic mechanisms; modifiable vascular risk factors and the development of secondary prevention strategies; high-resolution vascular imaging magnetic resonance imaging in the etiological typing of stroke in young people and the pathogenesis of premature atherosclerosis and vulnerable plaques.

【Key words】 Stroke; Adult; Atherosclerosis; Genetics; Polymorphism, single nucleotide

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82101529); Natural Science Foundation of Hunan Province of China (2023JJ40891); R&D Programme for Key Areas of Hunan Province (2023SK2037, 2023SK2006); "Wisdom and Talents Programmes" of the Third Xiangya Hospital of Central South University (YX202213)

Conflicts of interest: None declared

目前已发表的研究对青年卒中患者的年龄并无确切定

义, 但大多数情况下将这一人群年龄界定在 18~49 岁之间。

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240812-00544

收稿日期 2024-08-12 本文编辑 郑晴

引用本文: 黄娟, 李小波, 陈益伟, 等. 遗传因素在大动脉粥样硬化青年卒中中的作用研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(2): 210-219. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240812-00544.

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



近数十年来,青年缺血性卒中的发病率逐步上升,目前估计约占所有缺血性卒中的 15%~18%^[1-3],相对于 55 岁以上的中老年卒中患者,年轻人很少因动脉粥样硬化而发生卒中,然而由于高血压、吸烟和高脂血症等多种可改变的血管危险因素同时存在,大动脉粥样硬化 (large-artery atherosclerosis, LAA) 型青年卒中发病率仍然较高,比例约占 2%~11%^[4];在一项涉及 3 331 例 18~49 岁患者的回顾性和前瞻性数据的欧洲多中心研究中,LAA 缺血性卒中占 9.3%,高危心源性卒中占 8.7%^[5]。最近发表的一项研究发现,法国近 10% 的青年卒中患者存在颅内狭窄,其中大多数患者继发于颅内动脉粥样硬化 (intracranial atherosclerosis, ICAS)^[6]。而与卒中其他 TOAST 亚型相比,心源性栓塞或 LAA 所引起的卒中复发风险最高^[4,7],但这些患病年轻人通常正处于人生中组建家庭或职业生涯的重要决定的时期,在发病后仍然面临较高的复发风险,这对社会和个人都带来了巨大的经济负担。对于青壮年来讲,缺血性卒中的发病机制更容易受到遗传因素的影响。目前,分析青年卒中风险与遗传因素的研究尚缺乏,因此了解 LAA 型青年卒中的危险因素和遗传机制对于患者二级预防至关重要,进行深入表型分析可能成为未来研究确定青年卒中新机制的垫脚石。

在这篇综述中,我们在 PubMed、Google Scholar、中国知网、万方、维普、中华医学网等数据库中检索了 1998—2024 年发表的文章。以下中英文检索词以多种组合使用:青年、缺血性卒中、流行病学、危险因素、早发性动脉粥样硬化、颅内动脉粥样硬化、卒中分型、性别差异、糖尿病、高血压、肥胖、血脂异常、代谢综合征、缺乏运动、吸烟、药物滥用、stroke、stroke in adult、etiology and young stroke、ischemic stroke、young and middle-aged、atherosclerosis、intracranial atherosclerotic stenosis、early carotid atherosclerosis、traditional vascular risk factors、children obesity、genetics、polymorphism、gene polymorphism、single nucleotide、genetic association studies。导致青年缺血性卒中的其他罕见原因因患病率较低未纳入本次检索。

一、动脉粥样硬化危险因素及遗传机制

(一)早发性动脉粥样硬化及缺血性卒中相关的危险因素

动脉粥样硬化常见于老年人,是大动脉和中动脉的一种复杂的慢性炎症,最常与高脂血症、糖尿病、高血压、吸烟、肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停等其他一些危险因素相关^[8]。既往研究^[9]证实了早发性动脉粥样硬化与卒中发病机制及随年龄增长而增加的相关性,而当前在 18~49 岁年轻人中出现动脉粥样硬化越来越常见。研究发现,31% 的年轻脑梗死患者伴有动脉粥样硬化的因素,常称之为早发性动脉粥样硬化,其中大多数年龄>35 岁^[10],通常是多种脑血管疾病危险因素共同作用的结果,多用颈动脉内膜增厚或血管成像来判断。早发性动脉粥样硬化是 LAA 型卒中的主要原因,确定颈动脉内膜中层增厚 (common carotid artery intima-media thickness, CCA-IMT) 和易损斑块的遗传

病因对于预防动脉粥样硬化和卒中至关重要。CCA-IMT 是亚临床动脉粥样硬化的早期替代标志物,易损斑块的破裂、脱落也是脑梗死的主要原因。不稳定斑块与基质金属蛋白酶 9 基因、细胞因子信号传导抑制因子 (SOCS3) 基因、HBEF 基因和白细胞免疫球蛋白样受体 B4 (LILRB4) 基因相关^[11-12]。高分辨率血管壁成像 (high resolution vessels wall imaging, HRVWI) 对青年卒中的病因学分类具有重大影响,有研究将 HRVWI 纳入常规检查后,39.1% (99/253) 的患者病因学分类发生了改变,被分类为不明原因型和小动脉闭塞型的患者比例均显著下降 (分别从 36.4% 降至 13.8%,从 9.1% 降至 2.0%),而 LAA 型患者则显著增加 (从 28.5% 增加至 58.1%)^[13]。卒中病因机制的变化可能会引发不同的二级预防治疗策略,如药物治疗从抗凝剂转向抗血小板剂,或加用降同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 或低钠饮食控制等健康管理策略,这种转变是否能够有效预防卒中,仍有待更大规模的前瞻性研究来观察。

传统危险因素在青年卒中发病机制中的作用一直存在争议,但当前研究结果表明高血压、血脂异常、糖尿病、吸烟等传统心血管危险因素在 LAA 型青年卒中中仍发挥重要作用^[1]。而肥胖在 15~49 岁青年卒中的发病中起着不可忽视的作用,与卒中风险增加显著相关。当前研究结果表明青少年肥胖患病率的上升可能会增加年轻人未来的卒中负担,而青少年高体重指数是青年卒中的独立危险因素^[14]。生活方式危险因素包括吸烟、缺乏体力活动、睡眠障碍、不良饮食、大量和 (或) 频繁饮酒、非法药物 (例如安非他明、可卡因和海洛因) 滥用或避孕药物的使用都可能增加青年卒中的风险,而缺乏体力活动、高血压、偶尔大量饮酒和吸烟被认为是青年卒中最重要危险因素^[8]。除此之外,性别差异在青年卒中中的发病特点也常受到研究者关注,女性特有的绝经后状态被认为是独立的心血管疾病危险因素,与心血管疾病风险增加有关。Schreinelechner 等^[15]利用三维超声精确量化斑块体积,分析了女性绝经状态对动脉粥样硬化病变范围和进展的影响,发现女性更年期提前与外周动脉粥样硬化斑块体积增加和进展相关,这提示激素在动脉粥样硬化中可能起着特别的作用。早期一项研究对年轻受试者早期动脉粥样硬化的危险因素进行了研究,发现在年轻时,炎症可能比其他因素 (包括血清脂质和 Hcy) 在早期动脉粥样硬化的发展中发挥更重要的作用^[16]。在可改变的危险因素中,吸烟再次被证明是早发性颈动脉粥样硬化的一个重要因素,这是动脉粥样硬化相关研究中应控制的因素。

(二)与 ICAS 相关的遗传因素

脂联素 Q (ADIPOQ)、环指蛋白 213 (RNF213)、载脂蛋白 E (ApoE)、磷酸二酯酶 4D (PDE4D)、亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR)、脂蛋白脂肪酶 (LPL)、 α -内收蛋白 (ADD1) 基因、血管紧张素转换酶 (ACE) 以及与肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 相关的其他基因等多个基因已被发现与 ICAS 相关^[17-23]。具体见表 1。



表1 颅内动脉粥样硬化及血管危险因素相关基因

Table 1 Genes associated with intracranial atherosclerosis and vascular risk factors

涉及方面	基因
颅内动脉粥样硬化	<i>RNF213</i> 、 <i>PDE4D</i> 、 <i>ADIPOQ</i> 、 <i>ApoE</i> 、 <i>LPL</i> 、 <i>PCSK9</i> 、 <i>MTHFR</i> 、 <i>TS</i> 、 <i>ADD1</i> 、 <i>ACE</i> 、 <i>CYP11B1</i> 、 <i>CYP11B2</i> 、 <i>HDAC9</i> 、 <i>eNOS</i> 、 <i>NINJ2</i> 、 <i>MMP12</i> 、 <i>ABCC3</i> 、 <i>ABCC6</i>
钙化、易损斑块	<i>TWIST1</i> 、 <i>HDAC9</i> 、 <i>MMP9</i> 、 <i>SOC3</i> 、 <i>HBEGF</i> 、 <i>LILRB4</i>
睡眠	<i>Calpain-10</i> 、 <i>Hp</i>
代谢综合征	<i>CELA2A</i> 、 <i>WNK1</i> 、 <i>LMNA</i>
肥胖	<i>SEC16B</i> 、 <i>GNPDA2</i> 、 <i>BDNF</i> 、 <i>FTO</i> 、 <i>MC4R</i> 、 <i>TMEM160</i> 、 <i>PPARγ</i> 、 <i>SLC 12A3</i> 、 <i>GRK4 A486V</i> 、 <i>ACE</i> 、 <i>CYP11β-2</i>
2型糖尿病	<i>ATP1B1</i> 、 <i>ARVC F</i> 、 <i>LIPG</i> 、 <i>ABCG8</i> 、 <i>EIF2B2</i>
炎症及内皮功能障碍	<i>DDAH2</i> 、 <i>NOS2A</i> 、 <i>IL1A</i> 、 <i>HABP2</i> 、 <i>eNOS</i> 、 <i>ITGA2</i> 、 <i>TNFSF4</i> 、 <i>TLR4</i> 、 <i>IL6R</i>

1. *RNF213* 基因: *RNF213* p.R4810K 变体(烟雾病的易感基因)的存在会增加大动脉粥样硬化引起的缺血性卒中的风险。尽管 *RNF213* 蛋白的生物学功能尚不清楚,但已知它是脂质代谢、炎症和血管稳定性的关键调节因子,在调节血管内皮功能和血管生成中发挥重要作用。*RNF213* 基因变异引起的血管脆弱性可能促进颅内动脉狭窄的进展^[22]。研究表明,*RNF213* p.R4810K 变体(c.14576G>A)是缺血性卒中的危险因素,显著增加了颅内动脉狭窄进展的风险,同时增加了症状性卒中和短暂性脑缺血发作的风险,而且 *RNF213* 变体携带者的卒中平均发病年龄较低,并且该变异与 LAA 型缺血性卒中密切相关^[22]。还有研究发现 *RNF213* p.R4810K 突变与中国患者的 LAA、前循环狭窄和早期颈动脉粥样硬化相关^[24]。最近的一项实验研究报道了 *RNF213* 蛋白与细胞质脂滴调节介导的脂质代谢之间的关系^[25],而既往研究发现他汀类药物治疗可显著降低变异携带者颅内动脉狭窄进展、症状性卒中和短暂性脑缺血发作的风险^[22]。积极降脂治疗可能是未来研究颅内动脉狭窄 *RNF213* 基因变异携带者的可能目标,对 *RNF213* 基因的进一步研究将为早发性缺血性卒中的发病机制提供新的见解。

2. *ADIPOQ* 基因: *ADIPOQ* 基因,即脂联素 Q 基因,参与调节多种代谢过程,影响多种代谢性疾病的发展,包括肥胖/超重和糖尿病,有助于抑制导致代谢综合征的生化途径。*ADIPOQ* 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)可能会导致代谢紊乱,从而影响动脉粥样硬化,如 rs1501299 (276G>T)、rs266729 (11377C>G) 和 rs822396 是 *ADIPOQ* 基因最常见的多态性,和肥胖存在相关^[26-28]。国内一项病例对照研究发现 *ADIPOQ* 基因的 SNP rs2241767 的 AG/AA 基因型和 rs182052 的 AG/GG 基因型与中国汉族人群 ICAS 风险增加密切相关^[29]。最近对 *ADIPOQ* 基因 SNP 与欧洲青少年心血管疾病危险因素的相关性研究发现,*ADIPOQ* 基因的 rs822393、rs822395、rs7649121、rs266729、rs2241766 多态性与多种血管事件存在显著关联,其中包括 LAA 型脑梗死及动脉粥样硬化。除此之外,携带碱基对 TGAAGT 的 *ADIPOQ* 基因单倍型(rs822393、rs16861210、rs822395、rs822396、rs12495941 和 rs7649121)与高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,

HDL-C)和载脂蛋白 A1 水平之间也存在密切关联^[30-31]。目前尚不确定调节这些通路是否可以降低或改变 ICAS 和 ICAS 相关血管事件的风险,但在未来 LAA 型青年卒中的遗传研究中可以作为参考。

3. *ApoE* 基因: *ApoE* 蛋白是大脑中主要的胆固醇载体, *ApoE ϵ 4* 与高低密度脂蛋白胆固醇水平相关,是动脉粥样硬化早期的重要因素。既往研究发现 *ApoE* 启动子甲基化及 *ApoE ϵ 4* 基因型主要影响脑动脉粥样硬化的早期阶段,与男性亚临床颅内动脉粥样硬化的严重程度及 LAA 型青年卒中相关联,其中 *ϵ 4* 基因型被发现与缺血性卒中发病年龄较小有关,并与吸烟具有协同作用,可增加个体发生脑缺血事件的倾向^[32-33],而 *HPA 2a/b* 基因型、*ApoE ϵ 2 ϵ 3* 和 *ACE I/D* 联合基因型被认为会加大儿童卒中的复发风险^[34]。除此之外, *ApoE ϵ 4* 可能通过周细胞变性、内皮细胞改变、平滑肌细胞损伤等机制与脑血管功能障碍直接相关,和较差卒中预后相关^[35]。这些发现可能有助于确定个人的卒中倾向以及制定更有针对性的预防干预措施。未来的研究应阐明 *ApoE ϵ 4* 等位基因与缺血性卒中发病年龄较小之间关联背后的生物学机制,可能的机制也许包括脂质代谢改变的影响。

4. *LPL* 基因: 脂质和脂蛋白异常与缺血性卒中及动脉粥样硬化的发病机制有关,而 *LPL* 蛋白在血浆脂蛋白代谢和运输中具有重要作用。既往研究^[18, 36]报道了 *LPL* 基因的 g.27496T>G、g.23608C>T、p.Ser447Ter 多态性与脑血管疾病及早发性动脉粥样硬化之间的关系,显示 Ser447Stop 突变与 HDL-C 升高和甘油三酯水平降低相关;经研究发现, *LPL* 基因的 Ser447Stop 突变是 LAA 型脑梗死低风险的新遗传标记, Hind III 多态性(g.27496T>G 变异)与 LAA 型缺血性卒中风险升高显著相关。Pvu II 多态性是 LAA 型卒中的危险因素,而 Ser447Ter 突变是保护因素,表明 *LPL* 基因多态性仍然是预测中国人 LAA 型卒中风险的有用遗传标记,因此,我们推荐以 *LPL* 基因的 Pvu II 和 Ser447Ter 位点作为青年卒中易感性的常规基因进行筛查,但这仍然需要对不同种族的大量人群进行进一步的前瞻性调查来证实这些发现。与脂代谢相关的其他基因还包括前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(*PCSK9*)基因,其 1474V 多态性(rs652556)位点的 *I/V* 多态性与缺血性卒中高度相关^[37]。

5. *PDE4D* 基因: *PDE4D* 基因位于 5q12, 编码环单磷酸



腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)特异性 3'5'-环磷酸二酯酶 4D,其在 cAMP 的降解中起主要作用,而血管平滑肌细胞和巨噬细胞的增殖和迁移部分受 cAMP 调节,这是动脉粥样硬化发展的关键早期阶段^[38-39]。既往该基因被认为是主要发生在老年缺血性卒中的易感基因,目前多项研究也探讨了 *PDE4D* 基因多态性与青年卒中的相关性。2019 年一项研究利用高通量测序技术探讨中国青年卒中的遗传发病机制,发现 *PDE4D* SNP83 基因多态性(C 等位基因)与豫北地区青年缺血性卒中风险显著相关,这一结果可能有助于携带 C 等位基因的年轻人预防未来缺血性卒中的风险^[19]。而 HRVWI 上的斑块增强和 *PDE4D* SNP83 变异的存在与有症状 ICAS 患者的缺血性卒中复发相关^[40]。*PDE4D* 基因的 rs918592、rs2910829、rs966221 多态性与中国年轻人群的缺血性卒中显著相关^[39]。目前尚不清楚 *PDE4D* 基因变异如何改变结果,但了解这些机制可能为降低 ICAS 相关事件的风险提供机会。

6. *MTHFR* 基因: *MTHFR* 蛋白是循环 Hcy 代谢的关键酶,在细胞信号传导和体内平衡的调节中起关键作用。*MTHFR* 基因 g.14783C>T 是一种常见变异,会导致酶活性降低,从而导致叶酸水平降低和血浆 Hcy 水平升高。其不仅可以通过调节基因组甲基化水平,促进动脉粥样硬化的发生,也与青年卒中,尤其是 LAA 型卒中风险增加有关。曾有研究者报道过由 *MTHFR* 基因 C677T 多态性引起的单纯高 Hcy 血症所致青年 LAA 型卒中的患者^[41-42]。而 2021 的一项研究重点调查了 *MTHFR*(C677T)、*MTHFR*(A1298C)、*MTHFR*(A2756G)叶酸代谢基因的多态性变异及其组合在青年卒中发生中的作用,结果表明 *MTHFR* A1298C 的次要等位基因 C/C 纯合子、C677T 的 T/T、A2756G 的 G/G 多态性纯合子会增加年轻人患缺血性卒中的风险^[41]。后续研究也发现具有纯合 *MTHFR* C677T 基因型的青少年患者比野生型早 5 年发生缺血性卒中^[43-44]。人们在临床实践中应当多关注无其他危险因素的单纯高 Hcy 血症所致 LAA 型青年卒中。

7. 胸苷酸合成酶(*TS*)基因: *TS* 蛋白是参与总同型半胱氨酸(total homocysteine, tHcy)和叶酸代谢的最重要的蛋白质, *TS* 基因位于染色体 18p11.32 上,其多态性可能通过 tHcy 积累、叶酸缺乏或两者兼而有之导致血管疾病^[45]。最新发表的研究结果证明了 *TS* 基因多态性与中国北方汉族人群缺血性脑卒中风险的相关性,研究中观察到 *TS* 基因中存在 2 种多态性(rs699517 C>T 和 rs2790 A>G),其中 rs699517 和 rs2790 与缺血性卒中相关,而 rs699517 的 T 等位基因和 rs2790 的 G 等位基因是缺血性卒中的危险因素,rs699517 和 rs2790 可能通过影响叶酸的代谢,加速机体炎症反应,增加缺血性卒中的易感性^[46]。一旦 *TS* 基因与缺血性卒中之间的相关性被更大的患者队列证实,其 SNP 可能成为缺血性卒中的潜在标志物,这将有助于推进我国缺血性卒中的二级预防。

8. *ADD1* 基因: 内收蛋白是一种细胞骨架蛋白,由 α 和 β 亚基组成。*ADD1* 基因 p.Gly460Trp(rs4961)多态性与血压水平、肥胖、盐敏感性和心血管事件的危险因素有关。既往

队列研究发现 *ADD1* 基因 p.Gly460Trp 多态性与动脉粥样硬化和脑血管疾病显著相关^[36, 47]。*ADD1* 基因多态性本身可能是缺血性卒中发病机制中的候选基因,在后续 LAA 型青年卒中的遗传学研究中可进一步展开研究。

9. *ACE* 基因: *ACE* 是肾素-血管紧张素系统的主要组成部分,参与血管重塑和动脉粥样硬化的发生发展,与高血压、动脉粥样硬化、心脑血管疾病的发展有关。先前的证据表明 *ACE* 基因是遗传性缺血性卒中易感性的重要候选基因,提供的 *ACE* 基因插入/缺失(*ID*)多态性与缺血性卒中风险之间关联的证据,表明 *DD* 基因型与卒中风险显著相关,但目前对于 *ACE* 基因 *ID* 多态性与 ICAS 之间是否存在关联仍需要进一步研究^[46, 48]。

10. RAAS 相关基因: RAAS 调节血压、钠和水平衡以及心血管和肾脏稳态,RAAS 相关基因在这些过程中的作用与动脉粥样硬化有关,细胞色素 P450 家族 11 亚家族 B 成员 1(*CYP11B1* 基因)位于染色体 8q24.3 上,编码类固醇 11 β -羟化酶,影响醛固酮的合成并激活细胞途径,促进高血压和心血管疾病的发生。醛固酮合酶(*CYP11B2*)基因多态性被发现与缺血性卒中的发生有关,如 *CYP11B2* 基因的 g.4660T>C 多态性 TT 基因型与脑梗死、LAA 及小血管疾病相关^[49]。考虑 *CYP11B2* 基因的遗传变异与颈动脉粥样硬化斑块大小的进展相关,因此 *CYP11B2* 基因多态性可能通过颈动脉粥样硬化来增强对 LAA 的易感性^[50]。*CYP11B1* 和 *CYP11B2* 基因在其非编码区和编码区具有 90%~95% 的序列同一性。最近的一项研究也发现了 *CYP11B1* 基因的 SNP rs5283 基因多态性与中国汉族人群中的缺血性卒中强相关,但年龄分层分析结果表明 rs5283 与年龄>63 岁人群的缺血性卒中风险增加相关,然而其是否在青年卒中中起作用并不清楚,仍需后续阶段进一步研究^[51]。

11. 组蛋白脱乙酰酶 9(*HDAC9*) 基因: 研究报道 *HDAC9* 基因 rs2074633 和 rs28688791 被认为与 LAA 型缺血性卒中风险相关,同时在根据性别和年龄进行的亚组分析中发现这种风险增加仅出现在男性和年龄<60 岁的成年人中^[52]。而全基因组关联研究(genome wide association study, GWAS)发现在染色体 7p21.1 上的 *HDAC9* 基因内发现了一个新的 SNP rs11984041 关联,该关联与 LAA 型卒中相关^[53]。在未来实践中,也许 *HDAC9* 基因多态性可用作 LAA 型卒中的易感性、严重程度和短期结果的生物标志物。

(三)与血管危险因素及青年卒中相关的遗传因素

1. 与炎症及内皮功能障碍相关: 与内皮或全身炎症相关的基因可以通过改变动脉粥样硬化的进展来调节缺血性卒中的风险,有研究已证明了炎症及内皮功能相关基因多态性与颈动脉粥样硬化的相关性^[17]。炎症和细胞因子反应提供了吸烟导致动脉粥样硬化形成的关键机制,除此之外,IL-6 被认为与脑缺血发作存在关联。有研究结果表明,IL-6 G 等位基因(CG/GG)启动子可以作为中度颈内动脉狭窄的青年卒中复发的预测因子,有望成为青年卒中 LAA 型遗传机制的候选基因^[54]。当前研究发现,炎症和内皮相关



功能位点 *TNFSF4* 基因 rs1234313、*IL1A* 基因 rs1609682、*TLR4* 基因 rs1927911、*ITGA2* 基因 rs1991013、*NOS2A* 基因 rs2297518、*IL6R* 基因 rs4845625、*ITGA2* 基因 rs4865756、*HABP2* 基因 rs7923349、*NOS2A* 基因 rs8081248、*HABP2* 基因 rs932650 之间存在显著的基因间相互作用,提示炎症和内皮功能相关基因多态性与颈动脉斑块及早发性动脉粥样硬化有关^[17, 55]。除此之外, *eNOS* 基因多态性(Glu298Asp)、*NINJ2* 基因间 SNP(rs11833579、rs10849373 和 rs12425791)、*DDAH2* 基因-449G/G 多态性也与动脉粥样硬化及缺血性卒中高度相关^[56-61]。在未来实践中,也许这些基因可用作 LAA 型青年卒中的候选基因进一步研究。

2. 与肥胖相关的基因:肥胖是心血管疾病的主要危险因素。多项研究结果表明肥胖与大动脉重塑相关,人们认为肥胖与亚临床动脉粥样硬化存在密切关联。近年来, GWAS 在阐明包括肥胖在内的复杂疾病的遗传基础方面取得了重大飞跃。Hong 等^[62]证实了 SNP rs381029 (*TMEM160* 基因)、rs10938397 (*GNPDA2* 基因)、rs10767664 (*BDNF* 基因)、rs1558902 (*FTO* 基因)、rs571312 (*MC4R* 基因)和 rs543874 (*SEC16B* 基因)6 个位点与中国年轻人的肥胖风险显著相关。其后续研究对中国年轻人的遗传评分与 CCA-IMT 之间进行了评估,发现肥胖的遗传倾向与中国年轻人亚临床动脉粥样硬化风险增加显著相关,尤其在高血压人群中遗传关联性更强^[63]。除此之外,多项研究认为 *PPAR γ -2* 基因的 Pro12Ala 多态性与肥胖风险呈正相关,而肥胖伴有急性冠状动脉综合征患者的 *PPAR γ -2* Pro12Ala 多态性也显著较高,提示 Pro12Ala 多态性在肥胖以及随后的代谢综合征发展中具有调节作用^[27, 64]。在一项旨在确定盐敏感性基因与肥胖之间关联的 GWAS 中,溶质载体家族 12(钠/氯转运蛋白)-成员 3(*SLC12A3*)、ACE 和 G 蛋白偶联受体激酶 4 型(*GRK4* 基因 A486V)被发现与男性肥胖的发生有关,细胞色素 P450 家族 11 亚家族 B 成员 2(*CYP11B-2*)和 *GRK4* 基因 A486V 与女性肥胖的发生有关,提示携带相关基因异质/突变等位基因的人群应减少每日钠摄入量以预防肥胖^[65]。这些发现提高了我们对肥胖在血管疾病发展中潜在因果作用的理解,也许在后续对有亚临床动脉粥样硬化的具有高遗传风险的年轻肥胖患者的二级预防中应支持将高血压治疗作为治疗重点,以期改善预后。

3. 与睡眠障碍相关的基因:睡眠障碍对脑组织存在不利影响^[66]。2017 年一项临床研究对 *Calpain-10* 基因 SNP 与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)继发缺血性卒中之间的相关性进行了研究,发现 *Calpain-10* 基因 SNP 43 可能与伴有缺血性卒中的 OSAHS 相关,其中 SNP 43GG 基因型是伴有缺血性卒中的 OSAHS 的危险因素^[67]。*Hp* 基因(16q22.2)编码蛋白质触珠蛋白,在其 3 个等位基因中, *Hp2-2* 与年轻的 OSAHS 患者(<55 岁)患心血管疾病的较高风险相关,更常见于具有较高血红素加氧酶-1 表达的不稳定颈动脉粥样硬化斑块中;研究证实了缺血性卒中患者的 *Hp2-2* 基因型与动

脉粥样硬化之间的关联,表明 *Hp2-2* 基因型可作为精准医疗和个性化医疗保健的遗传生物标志物^[68-69]。这些发现表明触珠蛋白系统在患有睡眠障碍的易感患者的心血管风险中具有潜在作用,这些患者可以从某些预防性治疗中获益更多(例如补充维生素 E 的抗氧化特性等)。遗传学研究为脑血管疾病与睡眠模式之间的关联以及个性化医疗保健的潜在方法提供了新的见解,然而,考虑到缺血性卒中和睡眠模式的多因素性质、潜在的环境调节、表观遗传效应、研究方法等,应谨慎对待遗传学研究的数据。

4. 与 2 型糖尿病相关基因:既往研究报道了 2 型糖尿病患者与冠状动脉钙化相关的 3 个基因(*ATP1B1*、*ARVCF* 和 *LIPG*)以及与颈动脉内膜中层厚度和颈动脉斑块相关的 2 个基因(*ABCG8* 和 *EIF2B2*)与亚临床粥样硬化显著相关,强调了脂质代谢、葡萄糖代谢和亚临床动脉粥样硬化之间的强烈致病联系^[70],在后续 LAA 型青年卒中的遗传学研究中可进一步展开研究。

5. 其他:既往研究报道 *PITX2*、*HDAC9*、*SUPT3H/CDC5L*、*CDKN2A/CDKN2B/ANRIL*、*ABO*、*MMP12*、*NINJ*、*NAA25/C12orf30*^[71]、*HNF1A* rs55931441^[72]、*SH2B3* 基因^[73]和缺血性卒中所有亚型有关^[71, 73], *WNK1* 基因^[74]、*ALKBH8* rs7937106^[75]、6p21.1 染色体上的变异 rs556621^[76]、*PTCSC3* 基因(rs2415317、rs934075、rs944289、rs2787417 和 rs1952706)^[77]、*HABP2* 基因 rs11196288、9p21.3 区域(SNP rs7044859、rs496892、rs564398、rs7865618、rs1537378、rs2383207)^[78]、*EDNRA* 基因^[79]、*LINC01492* 基因^[79]、*HDAC9* 基因^[80]、*SUPT3H/CDC5L* 基因^[81]、*CDKN2A/CDKN2B/ANRIL* 基因^[71, 73]、*MMP12*^[81] 基因等与 LAA 型缺血性卒中风险相关。中国 GWAS 联盟卒中多组学研究(stroke multi-omics research in China study, STROMICS)^[82]对来自中国的 10 241 例卒中患者进行了全基因组测序,确定了 77 个与缺血性卒中发生风险相关的风险位点,其中超过 42% 被确定为新位点,揭示了复杂的遗传和表型相互作用机制,对青年卒中遗传候选基因有提示作用。*CELA2A* 主要被称为“外分泌”胰腺弹性蛋白酶,是一种循环蛋白,可减少血小板活化,影响多种生物过程,包括胰岛素分泌、降解和敏感性。Esteghamat 等^[83]对具有早发性动脉粥样硬化和代谢综合征极端表型的先证者及家系成员进行了全外显子组序列分析,并在编码胰腺弹性蛋白酶(*CELA2A*)的基因中发现了新的功能丧失突变,发现 *CELA2A* 基因突变与心血管疾病和代谢综合征之间的关联,是开发治疗动脉粥样硬化、血栓形成和糖耐量受损的新型疗法的潜在候选者。这些发现为了解 LAA 型卒中的遗传基础提供了见解,在未来的研究中,我们可以进一步研究以确定这些 DNA 序列变异是否会影响 LAA 型青年卒中的发生风险,并确定一条可能适用于未来治疗干预的新途径。

二、未来方向及进展

青年卒中病因复杂多样,可能有先天性疾病、血液疾病、心脏疾病等多种病因存在^[84-85]。因此,对于进行过常规检查仍不能明确病因的患者,需要进行辅助检查以进一步



阐明潜在的可治疗的罕见危险因素和病因,包括检测高凝原因、血管成像和超声心动图,通常可以识别或缩小潜在发病机制的范围,这对于预防青年卒中复发至关重要。在未来青年卒中的病因筛查中,也可考虑将外显子组测序纳入检查,进一步完善基因检测(包括父母双亲)可能是必要的,可用于识别早发动脉粥样硬化和其他相关高危因素如代谢综合征等,这对于深入了解疾病机制乃至发现新的治疗靶点都有着积极意义^[86]。

无论卒中发病机制如何,传统危险因素发生率较高的青年卒中患者应积极管理这些危险因素,以长期降低风险。2022 年的一项病例对照研究对儿童及青年卒中患者动脉粥样硬化危险因素(atherosclerotic risk factors, ARF)患病率进行了调查,发现儿童期 ARF 并不常见而且似乎与卒中发病机制无关,而在青少年时期,ARF 在人群中患病率开始增高,到 40~50 岁时每个单独的风险因素都与卒中风险增加相关,并且每增加 1 个风险因素会使患卒中的概率增加 10 倍^[9]。在儿童期和青年期即对危险因素进行早期筛查和治疗可能有助于降低 40 岁及以后的卒中风险,但这仍需要进一步研究以更好地制定二级预防策略。

颅内 HRVWI 评估易损斑块可能是评估卒中机制的可行机制,这种先进的技术可以直接显示颅内血管壁,提供有关卒中发病机制的重要信息,有助于确定青年卒中病因亚型,可以用于指导未来日常临床实践中的二级预防策略^[87-88]。准确地识别病因才能更好地作出合适的决策。

此外,当前现代人生活结构的改变(久坐的生活方式、有害健康的行为,如吸烟和饮酒以及高脂肪/胆固醇饮食)以及患有免疫缺陷综合征/获得性免疫缺陷综合征、非法药物的使用等危险因素增加了卒中负担,而对于行为危险因素等可控因素,应当加强社会范围健康宣传教育,实施严格的危险因素控制^[89],包括有针对性的降脂治疗策略、定期锻炼和更严格的血糖及高体重指数控制,可能会进一步降低这些患者复发性卒中的风险。

目前对于 LAA 型青年卒中的遗传相关因素仍知之甚少,多集中在不明原因型或既往已发现的单基因疾病,相关 GWAS 研究或家系研究很少,需要开展更多科研工作及更大样本量研究以识别与所有卒中亚型相关的变异,从而揭示青年卒中亚型背后的各种病理生理及遗传机制,并通过循证分子和临床研究来寻找新的生物标志物 and 治疗方法。随着我们对 LAA 型青年卒中遗传学的理解不断加深,也许可以根据相关遗传线索的提示来制定个体化干预及采取有效预防措施,以推动精准医学的进步。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 黄娟:文章撰写、文献查阅;李小波、陈益伟:文献汇总、数据整理;江芷仪、龙攀遥:文献查阅;袁毅:文章写作指导、思路分析;胡舜通:研究指导、论文审阅、经费支持

参 考 文 献

[1] van Alebeek ME, Arntz RM, Ekker MS, et al. Risk factors

and mechanisms of stroke in young adults: the FUTURE study[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(9): 1631-1641. DOI: 10.1177/0271678X17707138.

[2] Zhang R, Liu H, Pu L, et al. Global burden of ischemic stroke in young adults in 204 countries and territories[J]. Neurology, 2023, 100(4): e422-e434. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201467.

[3] 程安琪,徐蔚海.青年卒中遗传学研究进展[J].中国卒中杂志, 2022, 17(9): 920-924. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2022.09.002.

Cheng AQ, Xu WH. Advances in genetics of stroke in young adults[J]. Chin J Stroke, 2022, 17(9): 920-924. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2022.09.002.

[4] Singhal AB, Biller J, Elkind MS, et al. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents[J]. Neurology, 2013, 81(12): 1089-1097. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a451.

[5] Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje-Andreassen U, et al. Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study[J]. Eur J Neurol, 2013, 20(11): 1431-1439. DOI: 10.1111/ene.12228.

[6] Munio M, Darcourt J, Gollion C, et al. Large artery intracranial stenosis in young adults with ischaemic stroke[J]. Rev Neurol (Paris), 2022, 178(3): 206-212. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.10.008.

[7] Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(9): 790-801. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3.

[8] George MG. Risk factors for ischemic stroke in younger adults: a focused update[J]. Stroke, 2020, 51(3): 729-735. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.024156.

[9] Poisson SN, Hills NK, Sidney S, et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors among children and young adults with arterial ischemic stroke[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(9): 901-910. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.2077.

[10] Bevan H, Sharma K, Bradley W. Stroke in young adults[J]. Stroke, 1990, 21(3): 382-386. DOI: 10.1161/01.str.21.3.382.

[11] Mahjoubin-Tehran M, Santos RD, Almahmeed W, et al. Identification of critical genes differentiating stable and unstable atherosclerotic plaques: a bioinformatic and computational analysis[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2024, 22(4): 273-286. DOI: 10.2174/0115701611282362240409035233.

[12] Sun J, Singh P, Shami A, et al. Spatial transcriptional mapping reveals site-specific pathways underlying human atherosclerotic plaque rupture[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81(23): 2213-2227. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.04.008.

[13] He WW, Lu SS, Ge S, et al. Impact on etiology diagnosis by high-resolution vessel wall imaging in young adults with ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. Neuroradiology, 2023, 65(6): 1015-1023. DOI: 10.1007/s00234-023-03131-y.

[14] Bardugo A, Fishman B, Libruder C, et al. Body mass index in 1.9 million adolescents and stroke in young adulthood[J]. Stroke, 2021, 52(6): 2043-2052. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033595.

[15] Schreinlechner M, Noflatscher M, Reinstadler SJ, et al. Early onset of menopause is associated with increased peripheral atherosclerotic plaque volume and progression



- [J]. Atherosclerosis, 2020, 297: 25-31. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.023.
- [16] Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, et al. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers[J]. Stroke, 2003, 34(1): 58-63. DOI: 10.1161/01.str.0000048845.83285.ac.
- [17] Lu J, Peng W, Yi X, et al. Inflammation and endothelial function-related gene polymorphisms are associated with carotid atherosclerosis—a study of community population in Southwest China[J]. Brain Behav, 2023, 13(7): e3045. DOI: 10.1002/brb3.3045.
- [18] Dai Z, Wang Y, Li P, et al. The association between polymorphism of LDL-R gene and ischemic stroke risk in Chinese population: a meta-analysis[J]. Heliyon, 2024, 10(4): e26314. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e26314.
- [19] Yue X, Lixia L, Yan H, et al. Association between PDE4D polymorphism and ischemic stroke in young population [J]. Saudi J Biol Sci, 2019, 26(5): 1023-1026. DOI: 10.1016/j.sjbs.2019.04.007.
- [20] Zhang G, Tang X, Li Q, et al. Single-nucleotide polymorphism rs2910829 in *PDE4D* is related to stroke susceptibility in Chinese populations: the results of a meta-analysis[J]. Open Life Sci, 2024, 19(1): 20220818. DOI: 10.1515/biol-2022-0818.
- [21] Wei LK, Au A, Menon S, et al. Polymorphisms of *MTHFR*, *eNOS*, *ACE*, *AGT*, *ApoE*, *PON1*, *PDE4D*, and ischemic stroke: meta-analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(11): 2482-2493. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.048.
- [22] Okazaki S, Yoshimoto T, Ohara M, et al. Effect of the *RNF213* p. R4810K variant on the progression of intracranial artery stenosis: a 15-year follow-up study[J]. Neurol Genet, 2022, 8(5): e200029. DOI: 10.1212/NXG.0000000000200029.
- [23] Okazaki S, Morimoto T, Kamatani Y, et al. Moyamoya disease susceptibility variant *RNF213* p. R4810K increases the risk of ischemic stroke attributable to large-artery atherosclerosis[J]. Circulation, 2019, 139(2): 295-298. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038439.
- [24] Sugihara M, Morito D, Ainuki S, et al. The AAA+ ATPase/ubiquitin ligase mysterin stabilizes cytoplasmic lipid droplets[J]. J Cell Biol, 2019, 218(3): 949-960. DOI: 10.1083/jcb.201712120.
- [25] Zhou H, Jing J, Pu Y, et al. Detailed phenotype of *RNF213* p. R4810K variant identified by the Chinese patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack[J]. Stroke Vasc Neurol, 2023, 8(6): 503-510. DOI: 10.1136/svn-2022-002276.
- [26] Wong SK, Ramli FF, Ali A, et al. Genetics of cholesterol-related genes in metabolic syndrome: a review of current evidence[J]. Biomedicine, 2022, 10(12): 3239. DOI: 10.3390/biomedicine10123239.
- [27] Rubio-Chavez LA, Rosales-Gomez RC, Rubio-Chavez KHL, et al. The rs822396 polymorphism of the *ADIPOQ* gene is associated with anthropometric, clinical, and biochemical alterations related to the metabolic syndrome in the Mexican population[J]. Metabo Syndr Relat Disord, 2020, 18(5): 243-250. DOI: 10.1089/met.2019.0045.
- [28] Elghazy AM, Elsaied AM, Refaat M, et al. Biochemical studies of adiponectin gene polymorphism in patients with obesity in Egyptians[J]. Arch Physiol Biochem, 2022, 128(1): 43-50. DOI: 10.1080/13813455.2019.1662451.
- [29] Cui M, Zhou S, Li R, et al. Association of *ADIPOQ* single nucleotide polymorphisms with the risk of intracranial atherosclerosis[J]. Int J Neurosci, 2017, 127(5): 427-432. DOI: 10.1080/00207454.2016.1190716.
- [30] Salazar-Tortosa DF, Pascual-Gamarra JM, Labayen I, et al. Single nucleotide polymorphisms of *ADIPOQ* gene associated with cardiovascular disease risk factors in European adolescents: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study[J]. J Hypertens, 2020, 38(10): 1971. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002502.
- [31] Kanu JS, Qiu S, Cheng Y, et al. Associations between three common single nucleotide polymorphisms (rs266729, rs2241766, and rs1501299) of *ADIPOQ* and cardiovascular disease: a meta-analysis[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 126. DOI: 10.1186/s12944-018-0767-8.
- [32] Qiao SY, Shang K, Chu YH, et al. Apolipoprotein E ϵ 4 polymorphism as a risk factor for ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 1407183. DOI: 10.1155/2022/1407183.
- [33] Lagging C, Lorentzen E, Stanne TM, et al. *APOE* ϵ 4 is associated with younger age at ischemic stroke onset but not with stroke outcome[J]. Neurology, 2019, 93(19): 849-853. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008459.
- [34] Coen Herak D, Lenicek Krleza J, Radic Antolic M, et al. Association of polymorphisms in coagulation factor genes and enzymes of homocysteine metabolism with arterial ischemic stroke in children[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23(8): 1042-1051. DOI: 10.1177/1076029616672584.
- [35] Rong X, Chen J, Pan D, et al. Association between apolipoprotein E genotype and functional outcome in acute ischemic stroke[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(1): 108-118. DOI: 10.18632/aging.204460.
- [36] Liu M, Gutierrez J. Genetic risk factors of intracranial atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22(4): 13. DOI: 10.1007/s11883-020-0831-5.
- [37] 李金兰, 张小宁, 岳蕴华, 等. 新疆维吾尔自治区维吾尔族和汉族缺血性卒中与前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 基因多态性的关系[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(10): 701-706. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.10.007.
- [38] Li JL, Zhang XN, Yue YH, et al. The relationship between *PCSK9* gene I474V polymorphism and ischemic stroke of Uyghur and Han ethnic groups in Xinjiang Uyghur Autonomous Region[J]. Chin J Neurol, 2014, 47(10): 701-706. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.10.007.
- [39] Smith SA, Newby AC, Bond M. Ending restenosis: inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation by cAMP[J]. Cells, 2019, 8(11): 1447. DOI: 10.3390/cells8111447.
- [40] Wang C, Zhang F, Zhang X, et al. Association between *PDE4D* rs966221 and the risk of ischemic stroke in regional Chinese populations[J]. Brain Sci, 2023, 13(7): 1038. DOI: 10.3390/brainsci13071038.
- [41] Xu C, Qin J, Yu J, et al. Association of plaque enhancement on vessel wall MRI and the phosphodiesterase 4D variant with stroke recurrence in patients with symptomatic intracranial atherosclerosis[J]. Neuroradiology, 2022, 64(9): 1781-1794. DOI: 10.1007/s00234-022-02948-3.
- [41] Mialovytka O, Nebor Y. Analysis of relationship between polymorphism of *MTHFR* (C677T), *MTHFR* (A1298C),



- MTR(A2756G) genes in the development of ischemic stroke in young patients[J]. Georgian Med News, 2021, (319): 87-92.
- [42] Jin M, Wang N, Li X, et al. Relationship between *MTHFR* C677T, homocysteine, and ischemic stroke in a large sample of the Han Chinese population[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(38): e30562. DOI: 10.1097/MD.00000000000030562.
- [43] Ames PRJ, D'Andrea G, Marottoli V, et al. Juvenile patients with the homozygous *MTHFR* C677T genotype develop ischemic stroke 5 years earlier than wild type[J]. J Thromb Thrombolysis, 2022, 54(2): 330-338. DOI: 10.1007/s11239-022-02678-6.
- [44] Yu F, Shi L, Wang Q, et al. The association between thymidylate synthase gene polymorphisms and the risk of ischemic stroke in Chinese Han population[J]. Biochem Genet, 2024, 62(1): 468-484. DOI: 10.1007/s10528-023-10431-8.
- [45] Kim JO, Park HS, Ko EJ, et al. The 3'-UTR polymorphisms in the thymidylate synthase (TS) gene associated with the risk of ischemic stroke and silent brain infarction[J]. J Pers Med, 2021, 11(3): 200. DOI: 10.3390/jpm11030200.
- [46] Goyal A, Saluja A, Saraswathy KN, et al. Role of ACE polymorphism in acute ischemic stroke[J]. Neurol India, 2021, 69(5): 1217-1221. DOI: 10.4103/0028-3886.329586.
- [47] Park MY, Lee MS. Effects of sodium intake on the association between the salt-sensitive gene, alpha-adducin 1 (ADD1), and inflammatory cytokines in the prevalence of children obesity[J]. J Lip Atheroscl, 2018, 7(2): 98-109. DOI: 10.12997/jla.2018.7.2.98.
- [48] Isordia-Salas I, Santiago-Germán D, Cerda-Mancillas MC, et al. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen and risk of idiopathic ischemic stroke[J]. Gene, 2019, 688: 163-170. DOI: 10.1016/j.gene.2018.11.080.
- [49] Yan G, Wang Y. Association of CYP11B2 gene polymorphism with ischemic stroke in the north Chinese Han population[J]. Neurol India, 2012, 60(5): 504-509. DOI: 10.4103/0028-3886.103196.
- [50] Sharma R, Katz J. Preliminary studies on human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism, matrix metalloproteinase-9, apoptosis, and carotid atherosclerosis plaque size by proton magnetic resonance imaging[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2010, 11(3): 198-204. DOI: 10.1177/1470320309358109.
- [51] Liu G, Duan Y. *CYP11B1* gene polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke in a Chinese Han population[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 1030551. DOI: 10.3389/fnins.2022.1030551.
- [52] Wang M, Gu M, Li Z, et al. *HDAC9* polymorphisms predict susceptibility, severity, and short-term outcome of large artery atherosclerotic stroke in Chinese population[J]. J Mol Neurosci, 2019, 67(1): 165-171. DOI: 10.1007/s12031-018-1221-0.
- [53] International Stroke Genetics Consortium (ISGC), Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2). Genome-wide association study identifies a variant in *HDAC9* associated with large vessel ischemic stroke[J]. Nat Genet, 2012, 44(3): 328-333. DOI: 10.1038/ng.1081.
- [54] Ou M, Liu S, Ma X, et al. IL-6 promoter polymorphism increased risks of recurrent stroke in the young patients with moderate internal carotid artery stenosis[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(3): 2886-2890. DOI: 10.1002/jcb.26467.
- [55] 卢静, 易兴阳, 李洁, 等. 炎症和内皮功能相关基因多态性与颈动脉斑块相关性研究[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(10): 763-771. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200720-00545.
- Lu J, Yi XY, Li J, et al. Inflammation and endothelial function relevant genetic polymorphisms and carotid plaque[J]. Chin J Neurol, 2020, 53(10): 763-771. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200720-00545.
- [56] Ikram MA, Seshadri S, Bis JC, et al. Genomewide association studies of stroke[J]. N Engl J Med, 2009, 360(17): 1718-1728. DOI: 10.1056/NEJMoa0900094.
- [57] 尚贤金, 林毅, 方玲, 等. 染色体 12p13 两基因间多态与脑梗死的关系[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(9): 613-618. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.09.010.
- Shang XJ, Lin Y, Fang L, et al. Association analysis of two polymorphisms on chromosome 12p13 to cerebral infarction[J]. Chin J Neurol, 2011, 44(9): 613-618. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.09.010.
- [58] 王丽, 潘旭东, 王源, 等. 神经损伤诱导蛋白 2 基因多态性与大动脉粥样硬化型脑梗死的相关性及血管床选择性损害的初步探讨[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(2): 107-112. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.02.009.
- Wang L, Pan XD, Wang Y, et al. A preliminary study about the association of *ninjurin-2* gene polymorphisms with large artery atherosclerotic ischemic stroke and the influence of atherosclerosis vascular bed[J]. Chin J Neurol, 2014, 47(2): 107-112. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.02.009.
- [59] Saluja A, Saraswathy KN, Margekar S, et al. Endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) polymorphism is associated significantly with ischemic stroke presenting with seizures and altered sensorium[J]. Neurol India, 2021, 69(3): 686-691. DOI: 10.4103/0028-3886.319217.
- [60] Lee TS, Lu TM, Chen CH, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and accelerates atherosclerosis by disturbing the asymmetric dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminotransferase 2 pathway[J]. Redox Biol, 2021, 46: 102108. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102108.
- [61] Mamatha SN, Nagaraja D, Philip M, et al. Asymmetric dimethylarginine as a risk marker for early-onset ischemic stroke in Indian population[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(1-2): 139-142. DOI: 10.1016/j.cca.2010.09.026.
- [62] Hong J, Shi J, Qi L, et al. Genetic susceptibility, birth weight and obesity risk in young Chinese[J]. Int J Obesity, 2013, 37(5): 673-677. DOI: 10.1038/ijo.2012.87.
- [63] Shi J, Hong J, Qi L, et al. Genetic predisposition to obesity and risk of subclinical atherosclerosis[J]. Gene, 2014, 549(2): 223-227. DOI: 10.1016/j.gene.2014.07.059.
- [64] Castro GV, Latorre AFS, Korndorfer FP, et al. The impact of variants in four genes: MC4R, FTO, PPARG and PPARGC1A in overweight and obesity in a large sample of the Brazilian population[J]. Biochem Genet, 2021, 59(6): 1666-1679. DOI: 10.1007/s10528-021-10079-2.
- [65] Lee M, Kwon DY, Park J. The impacts of the interaction of genetic variation, *CYP11β2* and *NEDD4L*, with sodium intake on pediatric obesity with gender difference: a



- 3-year panel study[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(4): 542-550. DOI: 10.1038/ijo.2016.232.
- [66] 秦贺, 刘波, 喻大华. 慢性失眠患者大脑灰质结构变化的磁共振影像学[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(2): 125-130. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200505-00328.
- Qin H, Liu B, Yu DH. Changes of gray matter structure of patients with chronic insomnia in magnetic resonance imaging[J]. *Chin J Neurol*, 2021, 54(2): 125-130. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200505-00328.
- [67] Zhang W, Zhao ZR, Dai CF, et al. Correlation between *Calpain-10* single-nucleotide polymorphisms and obstructive sleep apnea/hypopnoea syndrome with ischemic stroke in a Chinese population: a population-based study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(16): e6570. DOI: 10.1097/MD.0000000000006570.
- [68] Korostovtseva L. Ischemic stroke and sleep: the linking genetic factors[J]. *Cardiol Ther*, 2021, 10(2): 349-375. DOI: 10.1007/s40119-021-00231-9.
- [69] Merkler A, Sertić J, Bazina Martinović A, et al. Haptoglobin genotype 2-2 associated with atherosclerosis in patients with ischemic stroke[J]. *Gene*, 2020, 752: 144786. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144786.
- [70] Hasbani NR, Westerman KE, Kwak SH, et al. Type 2 diabetes modifies the association of CAD genomic risk variants with subclinical atherosclerosis[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2023, 16(6): e004176. DOI: 10.1161/CIRCGEN.123.004176.
- [71] Lindgren A. Stroke genetics: a review and update[J]. *J Stroke*, 2014, 16(3): 114-123. DOI: 10.5853/jos.2014.16.3.114.
- [72] Dykstra-Aiello C, Sharp FR, Jickling GC, et al. Alternative splicing of putative stroke/vascular risk factor genes expressed in blood following ischemic stroke is sexually dimorphic and cause-specific[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 584695. DOI: 10.3389/fneur.2020.584695.
- [73] Dichgans M, Malik R, König IR, et al. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants[J]. *Stroke*, 2014, 45(1): 24-36. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002707.
- [74] Keene KL, Hyacinth HI, Bis JC, et al. Genome-wide association study meta-analysis of stroke in 22 000 individuals of African descent identifies novel associations with stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(8): 2454-2463. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029123.
- [75] 蔡坚, 张小宁, 李淑元, 等. 赖氨酸蛋白缺乏酶 1 基因多态性与维吾尔族缺血性卒中的关联研究[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(9): 634-640. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.09.004.
- Cai J, Zhang XN, Li SY, et al. Association study between *WNK1* gene polymorphisms and ischemic stroke in Uyghur [J]. *Chin J Neurol*, 2012, 45(9): 634-640. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.09.004.
- [76] Traylor M, Farrall M, Holliday EG, et al. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE Collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies[J]. *Lancet. Neurol*, 2012, 11(11): 951-962. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70234-X.
- [77] Holliday EG, Maguire JM, Evans TJ, et al. Common variants at 6p21.1 are associated with large artery atherosclerotic stroke[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(10): 1147-1151. DOI: 10.1038/ng.2397.
- [78] Lee T, Ko T, Chen C, et al. Identification of *PTCSC3* as a novel locus for large-vessel ischemic stroke: a genome-wide association study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(3): e003003. DOI: 10.1161/JAHA.115.003003.
- [79] Traylor M, Mäkelä KM, Kilarski LL, et al. A novel *MMP12* locus is associated with large artery atherosclerotic stroke using a genome-wide age-at-onset informed approach[J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(7): e1004469. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004469.
- [80] Gschwendtner A, Bevan S, Cole JW, et al. Sequence variants on chromosome 9p21.3 confer risk for atherosclerotic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(5): 531-539. DOI: 10.1002/ana.21590.
- [81] Malik R, Chauhan G, Traylor M, et al. Multiancestry genome-wide association study of 520, 000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(4): 524-537. DOI: 10.1038/s41588-018-0058-3.
- [82] 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(1): 75. DOI: 10.1038/s41421-023-00582-8.
- [83] Esteghamat F, Broughton JS, Smith E, et al. *CELA2A* mutations predispose to early-onset atherosclerosis and metabolic syndrome and affect plasma insulin and platelet activation[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(8): 1233-1243. DOI: 10.1038/s41588-019-0470-3.
- [84] 蔡凯微, 丁燕, 杜沛洁, 等. 蛋白 C、蛋白 S 联合缺陷合并心肌致密化不全致青年缺血性卒中 1 例[J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56(3): 329-333. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220826-00648.
- Cai KW, Ding Y, Du PJ, et al. A case of ischemic stroke in a young adult caused by combined defects of protein C and protein S and noncompaction of the ventricular myocardium[J]. *Chin J Neurol*, 2023, 56(3): 329-333. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220826-00648.
- [85] 侯晋, 王建, 郭玉坤, 等. 大脑中动脉夹层伴人类免疫缺陷病毒感染的青年卒中 1 例[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(12): 1419-1422. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220509-00374.
- Hou J, Wang J, Guo YK, et al. Ischemic stroke in a young patient with human immunodeficiency virus infection due to middle cerebral artery dissection: a case report[J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(12): 1419-1422. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220509-00374.
- [86] 王誉博, 李子孝, 王拥军. 单细胞测序技术在动脉粥样硬化研究中的应用[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(10): 1175-1179. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220215-00107.
- Wang YB, Li ZX, Wang YJ. Application of single cell sequencing technology in atherosclerosis research[J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(10): 1175-1179. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220215-00107.
- [87] Simaan N, Jubeh T, Shalabi F, et al. Diagnostic yield of high-resolution vessel wall magnetic resonance imaging in the evaluation of young stroke patients[J]. *J Clin Med*, 2023, 13(1): 189. DOI: 10.3390/jcm13010189.
- [88] 赵义, 金灿, 王礼同, 等. 颅内动脉粥样硬化性狭窄患者斑块三维高分辨率磁共振成像强化特征与卒中发生时间的



相关性研究[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 1047-1053. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.008.

Zhao Y, Jin C, Wang LT, et al. Correlation between three-dimensional high-resolution magnetic resonance imaging enhancement characteristics of plaque and time of symptom onset of stroke in patients with intracranial

atherosclerotic stenosis[J]. Chin J Neurol, 2019, 52(12): 1047-1053. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.008.

[89] Stone NJ, Smith SC, Orringer CE, et al. Managing atherosclerotic cardiovascular risk in young adults: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(8): 819-836. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.016.

· 启事 ·

中华医学会系列杂志版权声明

中华医学会系列杂志上刊载的所有内容,包括但不限于版面设计、数字资源、文字报道、图片、声音、录像、图表、标志、标识、广告、商标、商号、域名、软件、程序、专栏目录与名称、内容分类标准以及为注册用户提供的任何或所有信息,均受《中华人民共和国著作权法》《中华人民共和国商标法》《中华人民共和国专利法》及适用之国际公约中有关著作权、商标权、专利权及(或)其他财产所有权法律的保护,为中华医学会及(或)相关权利人专属所有或持有。中华医学会授权《中华医学杂志》社有限责任公司管理和经营。

使用者将中华医学会系列杂志提供的内容与服务用于非商业用途、非营利、非广告目的而纯作个人消费时,应遵守著作权法以及其他相关法律的规定,不得侵犯中华医学会、《中华医学杂志》社有限责任公司及(或)相关权利人的权利。

使用者将中华医学会系列杂志提供的内容与服务用于商业、营利、广告性目的时,需征得《中华医学杂志》社有限责任公司及(或)相关权利人的书面特别授权,注明作者及文章出处,并按有关国际公约和中华人民共和国法律的有关规定向相关权利人支付相关费用。

未经《中华医学杂志》社有限责任公司的明确书面特别授权,任何人不得变更、发行、播送、转载、复制、重制、改动、散布、表演、展示或利用中华医学会系列杂志的局部或全部的内容或服务或在非《中华医学杂志》社有限责任公司所属的服务器上作镜像,否则以侵权论,依照《中华人民共和国著作权法》及相关法律追究经济赔偿和其他侵权责任。

《中华医学杂志》社有限责任公司

本刊关于来稿中增加英文信息的要求

为了争取本刊被更多国际数据库收录,提高本刊的国际影响力,中华神经科杂志编委会决定从2018年第7期开始,除了论著类文章需要作者提供结构式摘要外,其他各类学术类文章也需要作者提供简短的(不超过200字)提示性(非结构式)中、英文摘要和关键词,包括述评、专论、病例报

告、综述、学术讨论、学术争鸣等;中文标题和图题下方注明英文标题和图题;中文参考文献下方注明中文参考文献的英文。

希望得到广大作者的理解和支持。

中华神经科杂志编辑部

· 消息 ·

中华神经科杂志被评为2024年度“高影响力期刊”

经过多项指标综合评定,中华神经科杂志被《中华医学杂志》社有限责任公司评为2024年度“高影响力期刊”。这份荣耀的背后,凝聚着无数人的心血与汗水,更离不开一直以来各位读者、作者、审稿专家以及历届编委会专家的鼎力支持。

在此,向所有给予我刊支持与帮助的读者、作者、审稿专家以及历届编委会专家表示最诚挚的感谢。是你们的信

任与陪伴,让我刊不断前行,焕发新的生机与活力。在未来的日子里,希望能够继续得到你们的关注与支持,共同见证更多优秀学术论文的发表,共同推动学术的进步与发展。

值此蛇年新春到来之际,衷心祝愿每一位关心和支持我刊的朋友身体健康、事业顺利、阖家幸福、万事如意!愿在新的一年里,携手并进,共创辉煌!

中华神经科杂志编辑部