

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.10.1226

基因与缺血性脑卒中关系的研究进展

王思洋, 邓本强*

第二军医大学长海医院脑血管病中心, 上海 200433

[摘要] 近年来, 由于基因学研究的不断发展, 研究者们越来越多地从分子水平探索卒中的遗传学基础。相关研究将对某些由单基因所致卒中的临床诊疗有着至关重要的影响, 甚至有可能在不久的将来为这些患者带来革命性的治疗措施。本综述将对缺血性脑卒中基因遗传学的研究现状进行总结, 为临床医生在诊疗工作中更好地运用这些知识提供指导。

[关键词] 脑梗死; 变异(遗传学); 遗传多态现象; 遗传药理学

[中图分类号] R 743.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)10-1226-04

Research progress on the relationship between gene and ischemic stroke

WANG Si-yang, DENG Ben-qiang*

Stroke center, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Recent advances in genomics have allowed us to begin addressing the genetic basis of stroke at molecular level. These advances are especially important for clinical diagnosis and therapy of stroke caused by monogenic variation, and they may even lead to a revolutionary treatment for these patients. In this review, we summarized the current status of genetic research in ischemic stroke, hoping to provide guidance for clinicians in clinical practice.

[Key words] brain infarction; variation (genetic); genetic polymorphism; pharmacogenetics

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(10): 1226-1229]

据统计, 缺血性脑卒中的致死率在全球范围内高居第2位, 并且是导致严重残疾的首要原因, 在我国亦是严重危害中老年人健康的主要疾病^[1-2]。缺血性脑卒中传统的危险因素有高血压、心房纤颤、吸烟、糖尿病和肥胖等, 但这些不能解释没有危险因素患者的病因, 亦无法说明在相同环境风险因素作用下发病与否, 于是研究者把其中一些致病因素归因于遗传差异。基因的调控和变异, 以及运用先进的生物信息学技术分析基因组等能够使我们对于缺血性脑卒中潜在的分子病因学有更深层次的理解。

1 单基因卒中疾病的遗传基础

尽管大部分的卒中仍被看作是一种普通的散发变异, 但我们对于单基因变异的认识已有了极大提高^[3-4]。

1.1 CADASIL CADASIL, 即常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病, 是一种遗传性小动脉疾病, 有超过100种致病突变存在于 *Notch3* 基因中。

高度分化的保守跨膜蛋白决定细胞的转化结局^[5], 且经常诱导表皮生长因子产生奇数的半胱氨酸残基变异, 恰与 *Notch3* 的胞外蛋白调控序列相类似。这些错义突变被认为导致了 *Notch3* 蛋白的构象改变。存在卒中危险因素(如高血压)以及家族史^[6]不明确为该病的临床诊断带来困难, 故而分子学诊断尤为重要。一个队列研究表明, *Notch3* 基因突变会增加年龄相关的脑室周围脑白质变性的风险^[7]。

1.2 CARASIL CARASIL, 即常染色体隐性遗传性脑动脉病合并动脉硬化伴皮质下梗死和白质脑病, 亦称作 Maeda 综合征, 以缺血性卒中、痴呆、早秃、严重腰痛及椎间盘突出为主要症状, 该病与 *HTRA1* 染色体 10q 的突变有关^[8]。

1.3 Fabry 病 Fabry 病是一种先天性代谢异常病, 由于 α -半乳糖苷酶活性不足, 使得三聚己糖神经酰胺(GL-3)及相应的神经鞘脂类物质不断积聚在血管内皮细胞、心肌细胞和神经元中^[9], 从而造成组织和脏器一系列的缺血、梗死及功能障碍。通过检

[收稿日期] 2016-07-04 **[接受日期]** 2016-09-01

[基金项目] 国家自然科学基金(81270756)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81270756)。

[作者简介] 王思洋, 硕士生。E-mail: wsy19901214@sina.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-31161940, E-mail: xiaocalf@163.com

测白细胞及血浆中 α -半乳糖苷酶的活性, 并对 α -半乳糖苷酶基因的 400 种病理突变进行序列检测证实了该病的存在^[3]。它是一种 X 染色体连锁的隐性遗传溶酶体贮积症, 女性携带者较男性症状轻^[10]且出现晚, 平均发病年龄在 45.7 岁^[11]。该病表现出广泛的神经系统症状, 缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作亦常见于此病。

1.4 MELAS MELAS, 即线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作, 是临床最常见的母系遗传线粒体疾病, 80% 是由 mtRNA 第 3 243 位点发生 A 到 G 的点突变 (A3243G) 所致^[12], 10% 的患者第 3 271 位点发生 T 到 C 的点突变。

1.5 其他单基因疾病 其他的单基因疾病也可导致缺血性脑卒中, 如镰刀型细胞贫血病^[13]和胱氨酸尿症^[14]。

2 散发卒中的遗传基础

动物实验已证实卒中的潜在遗传基础^[15]。在以人类双胞胎为对象的研究中显示, 阳性家族史是卒中的危险因素, 且同卵双胞胎比异卵双胞胎的一致性更明显^[16]。

病例对照研究显示, 具有卒中史的家族发病风险增加 76%^[16], 目前, 研究者借助“全基因组复杂特征分析系统”这一工具评估一个复杂表型的遗传基础, 结果显示 37.9% 的卒中具有遗传性, 但是对不同亚型的影响不尽相同, 其中大动脉粥样硬化型为 40.3% (与遗传关系最密切)、心源性栓塞型为 32.6%、小血管闭塞型仅为 16.1%^[17]。各亚型表型的异质性和各种不同的病因或许可以解释这种差异。为此, 研究者分别对这 3 种亚型进行遗传风险分析, 发现 HDAC9 与大动脉粥样硬化型有关^[18-19], PITX2 和 ZFH3 与心源性栓塞型有关^[18, 20], 而关于小血管病变引起的卒中却少有研究和报道, 原因是小动脉闭塞型可能代表或涵盖了几种不同的基因表型, 故情况更为复杂多样^[21], 从而导致不同定义^[22], 而在大血管及心源性栓塞病变中不存在这类问题。目前可以明确的是, 缺血性脑卒中不是由一个共同的致病因素所引起, 但不同亚型间可有部分共同危险因素。

除此之外, 诸如高血压、房颤、脑白质高信号、缺血性心脏病等关联中间表型的遗传变异, 虽不直接致病, 但均以不同形式参与了卒中的发生并使发病风险

显著提高, 因此, 缺血性脑卒中的风险评分须考虑与危险因素有关的遗传变异在致病过程中的共同作用^[23]。

随着 2003 年人类基因组计划完成, 科学家们证实了不同地区人的差异最常见的形式就是单核苷酸多态性 (SNP)。人类基因组共有 1 000 万以上的 SNP, 在国际人类基因组单体型图工程的努力下, 现已掌握了 300 万个 SNP 的特征。

一篇综合 meta 分析^[24]罗列了 37 481 个缺血性脑卒中病例和 95 322 个健康对照者中的 187 个候选基因, 其中有 5 个被证实与卒中密切相关, 分别是: 凝血因子 V 基因 Arg506Gln、血管紧张素转换酶插入/缺陷 (ACE D/D)、亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因 C677T、凝血酶原 (prothrombin) 基因 G20210A、纤溶酶原激活抑制物 1 (PAI-1) 5G 等位基因、糖蛋白 IIIa (glycoprotein IIIa) 基因 Leu33Pro, 其中除了 MTHFR (MTHFR 作用是调节血浆同型半胱氨酸水平), 其他基因均属于凝血系统。这些基因的突变可能引发缺血或出血性脑卒中, 最终结果取决于突变的类型。尽管单个危险基因的效应很小, 然而把人群所有的危险基因综合考虑、联系后, 效应能够达到 30%, 加之考虑相关的发作频率, 最终转变成临床的证据。与之相反, 尽管单基因突变会给个人带来相对较高的发病风险, 但由于其十分罕见, 所以并非造成卒中普遍流行的罪魁祸首^[24]。

候选基因筛查可以帮助分析某一危险基因的风险率。然而由于样本量较小的缘故, 这些 SNP 的风险率存在差异, 利用 meta 分析将这些研究数据联系起来后, 可以获得基于目的基因的有力统计结论^[25]。

3 针对缺血性脑卒中的药理学遗传基础

近年来, 遗传药理学研究备受关注, 遗传变异会影响药物代谢、血药浓度、患者对药物的反应等。基于 SNP 变异等遗传基础的药理学研究, 可以帮助我们根据遗传药理学知识制定出更为安全、有效的用药剂量, 从而使药物治疗更加合理化、规范化、个体化。

一项研究检测了 497 例应用重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 溶栓治疗的脑卒中患者的 140 个候选 SNP, 发现 IL-1 β 和 vWF 变异与早期血管再通有关^[26]。在后续的功能研究中还发现, vWF 变异对 FVIII 活性有影响^[27]。研究者还发现, 位于 α 2-巨球蛋白基因和凝血因子 XII (F XII) (rs1801020) 的 SNP 与

溶栓后出血转化有关^[28]。这些研究结果提示我们未来可以通过遗传信息预测 rt-PA 治疗的反应,改进溶栓方案或研究替代疗法,如血管内治疗。

在对心源性栓塞型患者进行抗凝治疗的研究过程中发现,遗传变异会影响抗凝药物的代谢,细胞色素 P450 酶 CYP2C9 及编码维生素 K 氧化还原酶的 VKORC1 基因变异与华法林的代谢有关,然而这些遗传变异的检测对华法林治疗初始剂量的指导尚存在争议^[26]。

一项长期抗凝治疗的随机评估(RE-LY)全基因组关联研究纳入 2 944 例患者,研究表明 CES1 (rs2244613)的次要等位基因与达比加群低代谢活性有关^[29],这一次要等位基因使达比加群治疗患者的出血风险降低,但与缺血性事件的关系尚未有报道。

氯吡格雷经过 CYP2C19 代谢成为活性形式,CYP2C19 基因变异降低了患者的血药浓度,同时使服用患者心血管病的风险增加^[30]。利用基因检测 CYP3C19 活性的临床效益仍存在争议^[31]。

4 小结与展望

对缺血性脑卒中遗传学的研究在过去几年里受到广泛关注,已有研究项目试图将全基因组关联性研究的数据运用到临床实践中,从而为临床治疗提供相应的分子学基础,使诊疗技术日趋完善。缺血性脑卒中多样性使不同亚型具有不同的遗传学病因,基于患者的遗传信息和临床亚型可以使我们制定出更加个体化的治疗方案。随着近年缺血性脑卒中亚型逐渐被学界定义,人们得以对每个亚型的精确表型加以研究,期望在不久的将来研制出针对各种亚型特效的药物和治疗手段。然而,类似于脑卒中这样多基因相关的综合征是很复杂的,除了 CADASIL 等明确的单基因变异,很难基于普通基因变异来判断卒中的预后,迄今为止在预测疾病风险和治理方面仍未取得突破性进展。国际合作已经成功获得一系列与卒中相关的基因型,期待不同种族人群间研究合作的成果早日出现。

[参考文献]

[1] DONNAN G A, FISHER M, MACLEOD M, DAVIS S M. Stroke[J]. Lancet, 2008, 371: 1612-1623.
[2] MATARIN M, SINGLETON A, HARDY J, MESCHIA J. The genetics of ischaemic stroke[J]. J Intern Med, 2010, 267: 139-155.

[3] MUQTADAR H, TESTAI F D. Single gene disorders associated with stroke: a review and update on treatment options[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2012, 14: 288-297.
[4] DELLA-MORTE D, GUADAGNI F, PALMIROTTA R, TESTA G, CASO V, PACIARONI M, et al. Genetics of ischemic stroke, stroke-related risk factors, stroke precursors and treatments [J]. Pharmacogenomics, 2012, 13: 595-613.
[5] ARTAVANIS-TSAKONAS S, RAND M D, LAKE R J. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development[J]. Science, 1999, 284: 770-776.
[6] MIZUNO T. [Diagnosis, pathomechanism and treatment of CADASIL][J]. Rinsho Shinkeigaku, 2012, 52: 303-313.
[7] SCHMIDT R, ENZINGER C, ROPELE S, SCHMIDT H, FAZEKAS F. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study[J]. Lancet, 2003, 361: 2046-2048.
[8] HARA K, SHIGA A, FUKUTAKE T, NOZAKI H, MIYASHITA A, YOKOSEKI A, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease[J]. N Engl J Med, 2009, 360: 1729-1739.
[9] TOYOOKA K. Fabry disease[J]. Curr Opin Neurol, 2011, 24: 463-468.
[10] WILCOX W R, OLIVEIRA J P, HOPKIN R J, ORTIZ A, BANIKAZEMI M, FELDT-RASMUSSEN U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry[J]. Mol Genet Metab, 2008, 93: 112-128.
[11] SIMS K, POLITEI J, BANIKAZEMI M, LEE P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry [J]. Stroke, 2009, 40: 788-794.
[12] GOTO Y, HORAI S, MATSUOKA T, KOGA Y, NIHEI K, KOBAYASHI M, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation[J]. Neurology, 1992, 42(3 Pt 1): 545-550.
[13] SWITZER J A, HESS D C, NICHOLS F T, ADAMS R J. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future[J]. Lancet Neurol,

- 2006, 5: 501-512.
- [14] KELLY P J, FURIE K L, KISTLER J P, BARRON M, PICARD E H, MANDELL R, et al. Stroke in young patients with hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta-synthase deficiency[J]. *Neurology*, 2003, 60: 275-279.
- [15] JEFFS B, CLARK J S, ANDERSON N H, GRATTON J, BROSNAN M J, GAUGUIER D, et al. Sensitivity to cerebral ischaemic insult in a rat model of stroke is determined by a single genetic locus [J]. *Nat Genet*, 1997, 16: 364-367.
- [16] FLOSSMANN E, SCHULZ U G, ROTHWELL P M. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2004, 35: 212-227.
- [17] BEVAN S, TRAYLOR M, ADIB-SAMII P, MALIK R, PAUL N L, JACKSON C, et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genome-wide associations[J]. *Stroke*, 2012, 43: 3161-3167.
- [18] TRAYLOR M, FARRALL M, HOLLIDAY E G, SUDLOW C, HOPEWELL J C, CHENG Y C, 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: 951-962.
- [19] International Stroke Genetics Consortium (ISGC); Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2); BELLENGUEZ C, BEVAN S, GSCHWENDTNER A, SPENCER C C, BURGESS A I, PIRINEN M, et al. Genome-wide association study identifies a variant in HDAC9 associated with large vessel ischemic stroke[J]. *Nat Genet*, 2012, 44: 328-333.
- [20] KILARSKI L L, ACHTERBERG S, DEVAN W J, TRAYLOR M, MALIK R, LINDGREN A, et al. Meta-analysis in more than 17,900 cases of ischemic stroke reveals a novel association at 12q24.12 [J]. *Neurology*, 2014, 83: 678-685.
- [21] FEDERICO A, DI DONATO I, BIANCHI S, DI PALMA C, TAGLIA I, DOTTI M T. Hereditary cerebral small vessel diseases: a review[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 322(1/2): 25-30.
- [22] WARDLAW J M, SMITH E E, BIESELS G J, CORDONNIER C, FAZEKAS F, FRAYNE R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 822-838.
- [23] MALIK R, BEVAN S, NALLS M A, HOLLIDAY E G, DEVAN W J, CHENG Y C, et al. Multilocus genetic risk score associates with ischemic stroke in case-control and prospective cohort studies[J]. *Stroke*, 2014, 45: 394-402.
- [24] BENTLEY P, PECK G, SMEETH L, WHITTAKER J, SHARMA P. Causal relationship of susceptibility genes to ischemic stroke: comparison to ischemic heart disease and biochemical determinants [J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5: e9136. doi: 10.1371/journal.pone.0009136
- [25] CASAS J P, HINGORANI A D, BAUTISTA L E, SHARMA P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls[J]. *Arch Neurol*, 2004, 61: 1652-1661.
- [26] FURIE B. Do pharmacogenetics have a role in the dosing of vitamin K antagonists [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 2345-2346.
- [27] FERNÁNDEZ-CADENAS I, DEL RÍO-ESPINOLA A, GIRALT D, DOMINGUES-MONTANARI S, QUIROGA A, MENDIOROZ M, et al. *IL1B* and *VWF* variants are associated with fibrinolytic early recanalization in patients with ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2012, 43: 2659-2665.
- [28] DEL RIO-ESPINOLA A, FERNANDEZ-CADENAS I, GIRALT D, QUIROGA A, GUTIERREZ-AGULLO M, QUINTANA M, et al. A predictive clinical-genetic model of tissue plasminogen activator response in acute ischemic stroke [J]. *Ann Neurol*, 2012, 72: 716-729.
- [29] PARÉ G, ERÍKSSON N, LEHR T, CONNOLLY S, EIKELBOOM J, EZEKOWITZ M D, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding[J]. *Circulation*, 2013, 127: 1404-1412.
- [30] ANDERSON C D, BIFFI A, GREENBERG S M, ROSAND J. Personalized approaches to clopidogrel therapy: are we there yet? [J]. *Stroke*, 2010, 41: 2997-3002.
- [31] CHAN N C, EIKELBOOM J W, GINSBERG J S, LAUW M N, VANASSCHE T, WEITZ J I, et al. Role of phenotypic and genetic testing in managing clopidogrel therapy[J]. *Blood*, 2014, 124: 689-699.