

论著·临床研究

垂体同源盒2和组蛋白去乙酰化酶9基因多态性与缺血性脑卒中MRI表现的关系[▲]

黄桂凤 郭晓婧 陈昭霞 杨佳磊 黄焦 龙建雄 苏莉

(广西医科大学公共卫生学院流行病学教研室,南宁市 530021,电子邮箱:huanggf12345@163.com)

【摘要】 目的 探讨垂体同源盒2(*PITX2*)基因位点 rs6843082、rs2200733 和组蛋白去乙酰化酶9(*HADC9*)基因位点 rs2107595 多态性与缺血性脑卒中MRI影像学表现的关系。方法 收集631例缺血性脑卒中患者的头颅MRI影像资料,包括病灶部位、数目、大小及对周围组织的影响。采用Sequenom基因分型技术检测所有患者外周血基因位点 rs6843082、rs2200733 和 rs2107595 的基因分型,并运用PLINK软件分析基因多态性位点(加性模型、显性模型、隐性模型、等位基因模型)与MRI表现的关联性。结果 rs6843082的加性模型、显性模型、等位基因模型与缺血性脑卒中发生在枕叶均有关联($P < 0.05$);rs2200733的隐性模型与缺血性脑卒中发生在枕叶、显性模型与缺血性脑卒中发生在颞叶均有关联($P < 0.05$);rs2107595的显性模型与缺血性脑卒中发生在丘脑及顶叶、隐性模型与缺血性脑卒中发生在枕叶在均有关联($P < 0.05$)。3个基因位点多态性与病灶数目、病灶大小以及病灶对周围组织的影响均无关联($P > 0.05$)。结论 *PITX2* 和 *HADC9* 基因多态性可能与缺血性脑卒中的MRI病灶部位相关。

【关键词】 缺血性脑卒中;垂体同源盒2;组蛋白去乙酰化酶9;基因多态性;磁共振成像

【中图分类号】 R 743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2018)04-0365-05

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2018.04.01

Association of pituitary homeobox 2 and histone deacetylase 9 gene polymorphisms with MRI findings of ischemic stroke

HUANG Gui-feng, GUO Xiao-jing, CHEN Zhao-xia, YANG Jia-lei, HUANG Jiao, LONG Jian-xiong, SU Li

(Department of Epidemiology, School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the association of pituitary homeobox 2 (*PITX2*) gene(rs6843082 and rs2200733) and histone deacetylase 9 (*HADC9*) gene(rs2107595) polymorphisms with MRI findings of ischemic stroke. **Methods** The data of brain MRI from 631 ischemic stroke patients were collected, including sites, amount, size, and influence on surrounding tissues of lesions. Sequenom genotyping technology was used to detect the genotype of rs6843082, rs2200733 and rs2107595 in peripheral blood of all patients. Then PLINK software was used to analyze the association between the polymorphisms(including additive model, dominant model, recessive model and allele model) and the MRI findings. **Results** The additive model, dominant model and allele model of rs6843082 were related to the occurrence of ischemic stroke in occipital lobe($P < 0.05$). The recessive model and dominant model of rs2200733 were related to the occurrence of ischemic stroke in occipital lobe and temporosphenoid lobe respectively($P < 0.05$). The dominant model of rs2107595 was related to the occurrence of ischemic stroke in thalamus and parietal lobe($P < 0.050$), and recessive model of rs2107595 was related to the occurrence of ischemic stroke in occipital lobe($P < 0.05$). The polymorphisms of the three gene locus were not related to the amount, size or influence on surrounding tissues of lesions($P > 0.05$). **Conclusion** *PITX2* and *HADC9* gene polymorphisms may be associated with the MRI findings of ischemic stroke.

【Key words】 Ischemic stroke, Pituitary homeobox 2, Histone deacetylase 9, Polymorphism, Magnetic resonance imaging

缺血性脑卒中是全球常见的第二死亡原因及主要的致残原因,遗传因素在其发生发展中发挥着重要作用。研究表明垂体同源盒2(pituitary homeobox 2, *PITX2*)基因位点 rs6843082、rs2200733 和组蛋白去乙酰化酶9(histone deacetylase 9, *HADC9*)基因位点 rs2107595 基因多态性与

缺血性脑卒中的发生发展相关^[1-3]。MRI 有较高的分辨率,能够发现较小的病灶,对急性脑卒中的病理生理变化更为敏感,因此能为脑卒中的诊断提供更多的有效信息^[4]。而基因多态性可能会影响缺血性脑卒中影像学表现,如相同程度的缺血情况下,与非携带者相比,携带载脂

▲基金项目:国家自然科学基金(81260594,81473670,81573756)

作者简介:黄桂凤(1991~),女,在读硕士研究生,研究方向:分子流行病学。

通信作者:苏莉(1976~),女,博士,教授,副主任医师,研究方向:分子流行病学,电子邮箱:suli2018@hotmail.com。

蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因 $\epsilon 4$ 多态性缺血性脑卒中患者更早出现缺血脑组织梗死的 MRI 表现^[5]。汪瑞霞等^[6]也发现磷酸二酯酶 4D 基因单核苷酸多态性 87 多态性与磁黄振血管成像结果异常相关。本研究旨在探讨基于全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 筛选出的 *PITX2* 基因位点 rs6843082、rs2200733 及 *HADC9* 基因位点 rs2107595 多态性与缺血性脑卒中患者 MRI 影像表现的相关性, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2013 年 10 月至 2016 年 6 月广西中医药大学第一附属医院脑病科收治的缺血性脑卒中患者。纳入标准: 符合 1995 年全国第四届脑血管学术会议制定的《各类脑血管疾病诊断要点》^[7] 中关于缺血性脑卒中的诊断标准, 并经头颅 CT 和 (或) MRI 确诊。排除标准: 由其他原因 (如脑外伤、肿瘤、心脏源性栓塞、短暂性脑缺血发作、脑血管畸形等) 引起的缺血性脑卒中者, 既往有艾滋病、梅毒等重大疾病和具有自身免疫性疾病及合并严重心、肝、肾功能障碍等疾病者。共纳入 631 例患者, 其中男 365 例, 女 266 例, 年龄 (65.93 ± 10.67) 岁。患者均自述为汉族且相互之间没有血缘关系, 了解本课题研究的目的及程序并签署知情同意书。本研究方案已通过广西中医药大学第一附属医院伦理委员会审批同意。

1.2 影像学检查及数据收集 所有患者在急性发病时行颅脑 CT (Siemens 公司, Verio3.0 T) 检查排除蛛网膜下腔出血、脑出血及出血性梗死, 并且在发病 3 d 内进行

MRI (GE 公司, Signa 1.5T 磁共振成像仪) 检查。由两名或两名以上神经专科和影像专科医师仔细阅片, 分析所有患者的影像资料, 主要包括病灶部位 (基底节区、放射冠区、脑干、丘脑、小脑、额叶、顶叶、枕叶、颞叶、岛叶、胼胝体)、病灶数目 (单发、多发)、病灶大小 (单发病灶直接测量; 多发病灶则测量新鲜病灶, 若是多个新鲜病灶则叠加测量; 若多发病灶均为陈旧病灶, 亦进行叠加测量) 及对周围组织的影响 [病灶压迫脑室和 (或) 中线移位]。其中, 病灶大小主要分为: (1) 大梗死: 直径 ≥ 5.0 cm; (2) 中梗死: 直径 3.0 ~ < 5.0 cm; (3) 小梗死: 直径 1.5 ~ 3.0 cm; (4) 腔隙性梗塞: 直径 < 1.5 cm。

1.3 基因型检测 所有患者于入院第二天清晨空腹采集 2 ml 外周静脉血于乙二胺四乙酸抗凝管中, 置于 4℃ 冰箱保存, 并于 7 d 内提取基因组 DNA。DNA 提取采用北京艾德莱生物科技有限公司提供的 DNA 提取试剂盒 (批号: D20151210), 严格按照说明书的步骤进行操作, 分装后置于 -80℃ 冰箱保存备用。rs6843082、rs2200733、rs2107595 基因位点的引物设计、引物合成及基因分型检测主要由博森生物科技 (北京) 有限公司严格按照实验操作规程完成, 使用 Sequenom Assay Designer 3.1 软件 (美国 Sequenom 公司) 进行引物设计, 采用 MassARRAY iPLEX 平台 (美国 Sequenom 公司) 进行基因分型检测。主要步骤: (1) 引物设计、合成: 引物序列见表 1; (2) PCR 扩增反应; (3) PCR 产物纯化反应: 用于去除反应体系中游离的脱氧核糖核苷三磷酸 (deoxyribonucleoside triphosphate, dNTP); (4) 延伸反应; (5) 树脂纯化: 纯化延伸反应产物; (6) 芯片点样及质谱检测; (7) 输出结果。

表 1 引物序列

位点	引物	序列
rs6843082	上游引物	5'-ACGTTGGATGGGTGCTCCTGGGATTTGTATG-3'
	下游引物	5'-ACGTTGGATGACTGTTGGTGATGAGTGGTG-3'
	单碱基延伸引物	5'-CCCCCTGCTGCATAACAGCC-3'
rs2200733	上游引物	5'-ACGTTGGATGCCCCAAACTTTCTGGAAAAT-3'
	下游引物	5'-ACGTTGGATGTTGGTGGTACTTGGGTTTTG-3'
	单碱基延伸引物	5'-GTACTTGGGTTTTGATTTTGTAT-3'
rs2107595	上游引物	5'-ACGTTGGATGCATTGAGAAGGATGAGGAGC-3'
	下游引物	5'-ACGTTGGATGTTTGTGTGCTGTGACATTC-3'
	单碱基延伸引物	5'-GTGCTTGTACATTCCTTTTTTG-3'

1.4 统计学分析 采用 PLINK 软件 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>) 分析 rs6843082、rs2200733 及 rs2107595 多态性与缺血性脑卒中患者 MRI 影像学表现间的关联性。进行基因多态性位点关联分析所采用的遗传模型有: 加性模型 ($A_1A_1/A_1A_2/A_2A_2$)、显性模型

($A_1A_1 + A_1A_2/A_2A_2$)、隐性模型 ($A_1A_1/A_1A_2 + A_2A_2$) 以及等位基因模型 (A_1/A_2)。 A_1 表示小等位基因型, A_2 表示主要等位基因型。关联强度用比值比 (odds ratio, OR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 631例缺血性脑卒中患者的MRI表现 MRI显示病灶部位在基底节区、放射冠区、脑干、丘脑、小脑、额叶、顶叶、枕叶、颞叶、岛叶和胼胝体分别有261例、210例、128例、89例、50例、152例、146例、111例、97例、53例和26例。表现为大梗死、中梗死、小梗死及腔隙性梗死分别有51例、63例、158例及359例。多发

病灶者374例,单发病灶者257例。而病灶压迫脑室和(或)中线移位患者有37例,无脑室压迫和中线移位的患者594例。

2.2 631例缺血性脑卒中患者的PITX2和HADC9基因多态性情况 rs6843082(A < G)、rs2200733(C < T)及rs2107595(T < C)位点的基因型分布分别以A₂A₂、A₁A₂及A₁A₂为主,其遗传模型的分布情况见表2。

表2 缺血性脑卒中患者的PITX2和HADC9基因多态性情况(n)

位点	等位基因(A ₁ /A ₂)	加性模型(A ₁ A ₁ /A ₁ A ₂ /A ₂ A ₂)	显性模型(A ₁ A ₁ + A ₁ A ₂ /A ₂ A ₂)	隐性模型(A ₁ A ₁ /A ₁ A ₂ + A ₂ A ₂)	等位基因模型(A ₁ /A ₂)
rs6843082	A/G	33/231/367	264/367	33/598	297/965
rs2200733	C/T	149/325/157	474/157	149/482	623/639
rs2107595	T/C	82/300/249	382/249	82/549	464/798

2.3 基因多态性与MRI表现的关联性 rs6843082的加性模型、显性模型、等位基因模型与缺血性脑卒中发生在枕叶均有关联(P < 0.05); rs2200733的隐性模型与缺血性脑卒中发生在枕叶、rs2200733的显性模型与缺血性脑卒中发生在颞叶均有关联(P < 0.05); rs2107595的

显性模型与缺血性脑卒中发生在丘脑及顶叶、隐性模型与缺血性脑卒中发生在枕叶均有关联(P < 0.05)。rs6843082、rs2200733、rs2107595多态性与病灶数目、病灶大小以及病灶对周围组织的影响均无关联(P > 0.05)。见表3~5。

表3 rs6843082多态性基因模型与缺血性脑卒中患者MRI表现的关联

MRI表现	加性模型(A ₁ A ₁ /A ₁ A ₂ /A ₂ A ₂)			显性模型(A ₁ A ₁ + A ₁ A ₂ /A ₂ A ₂)			隐性模型(A ₁ A ₁ /A ₁ A ₂ + A ₂ A ₂)			等位基因模型(A ₁ /A ₂)		
	n	OR值(95% CI)	P值	n	OR值(95% CI)	P值	n	OR值(95% CI)	P值	n	OR值(95% CI)	P值
病灶部位 基底节区	15/89/157	0.931(0.713 ~ 1.217)	0.601	104/157	0.869(0.630 ~ 1.200)	0.394	15/246	1.192(0.590 ~ 2.412)	0.624	119/403	0.932(0.715 ~ 1.215)	0.604
放射冠	11/73/126	0.925(0.700 ~ 1.224)	0.585	84/126	0.893(0.637 ~ 1.250)	0.509	199/11	1.003(0.476 ~ 2.109)	0.995	95/325	0.926(0.701 ~ 1.223)	0.588
脑干	10/48/70	1.232(0.897 ~ 1.693)	0.198	58/70	1.195(0.808 ~ 1.766)	0.373	10/118	1.769(0.820 ~ 3.817)	0.146	68/188	1.230(0.901 ~ 1.682)	0.201
丘脑	2/31/56	0.764(0.513 ~ 1.139)	0.186	33/56	0.793(0.500 ~ 1.260)	0.327	2/87	0.379(0.089 ~ 1.612)	0.189	35/143	0.768(0.517 ~ 1.140)	0.189
小脑	2/18/30	0.908(0.553 ~ 1.492)	0.704	20/30	0.921(0.511 ~ 1.660)	0.784	2/48	0.739(0.172 ~ 3.183)	0.685	22/78	0.910(0.556 ~ 1.488)	0.706
额叶	6/64/82	1.114(0.822 ~ 1.508)	0.486	70/82	1.254(0.869 ~ 1.811)	0.227	6/146	0.688(0.279 ~ 1.699)	0.418	76/228	1.112(0.824 ~ 1.500)	0.489
顶叶	5/50/91	0.797(0.577 ~ 1.100)	0.167	55/91	0.798(0.546 ~ 1.167)	0.245	5/141	0.579(0.219 ~ 1.527)	0.269	60/232	0.800(0.581 ~ 1.101)	0.170
枕叶	3/34/74	0.664(0.457 ~ 0.966)	0.033	37/74	0.645(0.419 ~ 0.993)	0.046	3/108	0.454(0.136 ~ 1.514)	0.199	40/182	0.670(0.463 ~ 0.970)	0.033
颞叶	3/33/61	0.787(0.537 ~ 1.152)	0.218	36/61	0.792(0.507 ~ 1.237)	0.306	3/94	0.536(0.160 ~ 1.793)	0.312	39/155	0.790(0.514 ~ 1.153)	0.221
岛叶	3/17/33	0.890(0.548 ~ 1.447)	0.639	20/33	0.830(0.465 ~ 1.481)	0.528	3/50	1.096(0.323 ~ 3.718)	0.883	23/83	0.892(0.551 ~ 1.443)	0.642
胼胝体	1/13/12	1.342(0.721 ~ 2.497)	0.354	14/12	1.657(0.754 ~ 3.642)	0.209	1/25	0.716(0.094 ~ 5.455)	0.747	15/37	1.334(0.722 ~ 2.467)	0.356
病灶数目 多发病灶	15/138/221	0.862(0.661 ~ 1.125)	0.274	153/221	0.911(0.660 ~ 1.265)	0.568	15/359	0.555(0.274 ~ 1.122)	0.101	168/580	0.865(0.665 ~ 1.125)	0.278
单发病灶	18/93/146	1.160(0.889 ~ 1.513)	0.274	111/146	1.098(0.889 ~ 1.515)	0.568	18/239	1.803(0.889 ~ 3.646)	0.101	129/385	1.157(0.889 ~ 1.505)	0.278
病灶大小 大梗死	3/15/33	0.828(0.501 ~ 1.369)	0.461	18/33	0.741(0.408 ~ 1.346)	0.325	3/48	1.146(0.337 ~ 3.893)	0.827	21/81	0.830(0.504 ~ 1.367)	0.465
中梗死	4/27/32	1.289(0.849 ~ 1.959)	0.234	31/32	1.393(0.827 ~ 2.346)	0.213	4/59	1.260(0.428 ~ 3.708)	0.675	35/91	1.283(0.849 ~ 1.940)	0.237
小梗死	3/54/101	0.734(0.508 ~ 1.062)	0.101	57/101	0.771(0.504 ~ 1.181)	0.232	3/155	0.296(0.070 ~ 1.256)	0.099	60/256	0.738(0.513 ~ 1.064)	0.102
腔隙性梗死	23/135/201	1.249(0.955 ~ 1.634)	0.105	158/201	1.231(0.893 ~ 1.696)	0.204	23/336	1.793(0.839 ~ 3.834)	0.132	181/537	1.244(0.954 ~ 1.622)	0.107
病灶压迫脑室和(或)中线移位	1/12/24	0.743(0.407 ~ 1.355)	0.332	13/24	0.740(0.370 ~ 1.482)	0.396	1/36	0.489(0.065 ~ 3.673)	0.486	14/60	0.746(0.411 ~ 1.355)	0.335

注:n表示各个模型中基因型的例数。

表4 rs2200733多态性基因模型与缺血性脑卒中患者MRI表现的关联

MRI表现	加性模型(A ₁ A ₁ /A ₁ A ₂ /A ₂ A ₂)			显性模型(A ₁ A ₁ + A ₁ A ₂ /A ₂ A ₂)			隐性模型(A ₁ A ₁ /A ₁ A ₂ + A ₂ A ₂)			等位基因模型(A ₁ /A ₂)		
	n	OR值(95% CI)	P值	n	OR值(95% CI)	P值	n	OR值(95% CI)	P值	n	OR值(95% CI)	P值
病灶部位 基底节区	68/134/59	1.181(0.940 ~ 1.484)	0.154	202/59	1.234(0.851 ~ 1.787)	0.267	68/193	1.257(0.868 ~ 1.820)	0.226	270/252	1.175(0.939 ~ 1.470)	0.159
放射冠	52/110/48	1.103(0.869 ~ 1.400)	0.419	162/48	1.179(0.799 ~ 1.740)	0.407	52/158	1.099(0.747 ~ 1.619)	0.631	214/268	1.100(0.870 ~ 1.390)	0.426
脑干	23/77/28	0.934(0.707 ~ 1.234)	0.631	100/28	1.232(0.774 ~ 1.960)	0.379	23/105	0.655(0.400 ~ 1.074)	0.094	123/133	0.936(0.711 ~ 1.232)	0.636
丘脑	20/44/25	0.901(0.652 ~ 1.243)	0.525	68/25	0.824(0.499 ~ 1.362)	0.450	20/69	0.928(0.543 ~ 1.585)	0.785	88/94	0.904(0.658 ~ 1.241)	0.531
小脑	13/22/15	0.941(0.621 ~ 1.425)	0.773	35/15	0.755(0.401 ~ 1.422)	0.384	13/37	1.150(0.594 ~ 2.225)	0.679	48/52	0.942(0.626 ~ 1.418)	0.776
额叶	35/81/36	1.017(0.782 ~ 1.321)	0.901	116/36	1.089(0.711 ~ 1.669)	0.695	35/117	0.958(0.622 ~ 1.476)	0.845	151/153	1.016(0.785 ~ 1.315)	0.903
顶叶	32/79/35	0.979(0.751 ~ 1.277)	0.876	111/35	1.066(0.692 ~ 1.641)	0.772	32/114	0.883(0.566 ~ 1.376)	0.582	143/149	0.980(0.754 ~ 1.273)	0.878
枕叶	18/61/32	0.751(0.558 ~ 1.011)	0.059	79/32	0.781(0.495 ~ 1.234)	0.290	18/93	0.575(0.334 ~ 0.988)	0.045	97/125	0.758(0.566 ~ 1.015)	0.063
颞叶	19/46/32	0.742(0.542 ~ 1.016)	0.063	65/32	0.621(0.389 ~ 0.992)	0.046	19/78	0.757(0.442 ~ 1.298)	0.311	84/110	0.750(0.551 ~ 1.020)	0.066
岛叶	11/28/14	0.906(0.604 ~ 1.357)	0.631	39/14	0.916(0.483 ~ 1.735)	0.788	11/42	0.835(0.419 ~ 1.666)	0.609	50/56	0.908(0.610 ~ 1.353)	0.637
胼胝体	7/13/6	1.116(0.635 ~ 1.963)	0.702	20/6	1.109(0.437 ~ 2.812)	0.828	7/19	1.201(0.495 ~ 2.916)	0.685	27/25	1.113(0.638 ~ 1.939)	0.706
病灶数目 多发病灶	87/196/91	1.010(0.804 ~ 1.269)	0.931	283/91	1.076(0.745 ~ 1.550)	0.700	87/287	0.953(0.657 ~ 1.385)	0.802	359/378	1.010(0.807 ~ 1.264)	0.932
单发病灶	62/129/66	0.990(0.788 ~ 1.244)	0.931	191/66	0.931(0.645 ~ 1.342)	0.700	62/195	1.049(0.722 ~ 1.523)	0.802	253/261	0.990(0.791 ~ 1.240)	0.932
病灶大小 大梗死	12/24/15	0.902(0.597 ~ 1.361)	0.622	36/15	0.778(0.414 ~ 1.463)	0.436	12/39	0.995(0.507 ~ 1.954)	0.988	48/54	0.904(0.603 ~ 1.357)	0.627
中梗死	19/31/13	1.282(0.880 ~ 1.867)	0.196	50/13	1.306(0.690 ~ 2.474)	0.412	19/44	1.455(0.821 ~ 2.583)	0.199	69/57	1.272(0.879 ~ 1.840)	0.202
小梗死	30/85/43	0.879(0.653 ~ 1.183)	0.396	115/43	1.007(0.625 ~ 1.624)	0.977	30/128	0.685(0.405 ~ 1.156)	0.157	145/71	0.883(0.659 ~ 1.182)	0.403
腔隙性梗死	88/185/86	1.091(0.870 ~ 1.369)	0.450	273/86	1.121(0.780 ~ 1.612)	0.537	88/271	1.123(0.774 ~ 1.631)	0.541	361/357	1.088(0.871 ~ 1.360)	0.456
病灶压迫脑室和(或)中线移位	11/17/9	1.158(0.718 ~ 1.867)	0.548	28/9	1.032(0.476 ~ 2.238)	0.936	11/26	1.398(0.674 ~ 2.902)	0.369	39/35	1.152(0.720 ~ 1.844)	0.554

注:n表示各个模型中基因型的例数。

表5 rs2107595 多态性基因模型与缺血性脑卒中患者 MRI 表现的关联

MRI 表现	加性模型(A ₁ A ₁ /A ₁ A ₂ /A ₂ A ₂)			显性模型(A ₁ A ₁ +A ₁ A ₂ /A ₂ A ₂)			隐性模型(A ₁ A ₁ /A ₁ A ₂ +A ₂ A ₂)			等位基因模型(A ₁ /A ₂)		
	n	OR 值(95% CI)	P 值	n	OR 值(95% CI)	P 值	n	OR 值(95% CI)	P 值	n	OR 值(95% CI)	P 值
病灶部位												
基底节区	37/126/98	1.123(0.888~1.420)	0.333	163/98	1.147(0.829~1.588)	0.409	37/224	1.193(0.748~1.903)	0.459	200/322	1.12(0.888~1.412)	0.338
放射冠	29/107/74	1.180(0.924~1.507)	0.186	136/74	1.307(0.928~1.843)	0.126	29/181	1.112(0.684~1.809)	0.668	165/255	1.175(0.923~1.496)	0.190
脑干	16/58/54	0.914(0.684~1.222)	0.545	74/54	0.868(0.585~1.287)	0.868	16/112	0.946(0.527~1.697)	0.852	90/166	0.916(0.688~1.220)	0.549
丘脑	10/57/22	1.385(0.999~1.921)	0.051	67/22	2.195(1.317~3.658)	0.003	10/79	0.826(0.409~1.669)	0.595	77/101	1.373(0.996~1.894)	0.053
小脑	7/20/23	0.874(0.566~1.351)	0.546	27/23	0.747(0.418~1.336)	0.326	7/43	1.098(0.477~2.531)	0.826	34/65	0.877(0.570~1.349)	0.550
额叶	25/64/63	1.043(0.797~1.318)	0.758	89/63	0.897(0.619~1.300)	0.565	25/127	1.457(0.875~2.428)	0.148	114/190	1.042(0.798~1.361)	0.761
顶叶	22/56/68	0.864(0.655~1.141)	0.303	78/68	0.683(0.470~0.992)	0.045	22/124	1.257(0.741~2.131)	0.396	100/192	0.867(0.659~1.141)	0.308
枕叶	23/51/37	1.034(0.763~1.400)	0.831	74/37	0.723(0.479~1.093)	0.125	23/88	2.042(1.198~3.480)	0.009	97/125	1.033(0.765~1.394)	0.833
颞叶	14/44/39	1.018(0.739~1.403)	0.912	58/39	0.964(0.620~1.499)	0.87	14/83	1.156(0.621~2.151)	0.647	72/122	1.018(0.741~1.397)	0.913
岛叶	10/24/19	1.250(0.830~1.884)	0.286	34/19	1.183(0.659~2.124)	0.574	10/43	1.634(0.787~3.395)	0.188	44/62	1.244(0.830~1.864)	0.290
胼胝体	2/12/12	0.751(0.409~1.379)	0.356	14/12	0.751(0.342~1.652)	0.477	2/24	0.547(0.127~2.358)	0.418	26/36	0.756(0.415~1.378)	0.360
病灶数目												
多发病灶	53/168/153	0.985(0.779~1.247)	0.903	221/153	0.861(0.622~1.193)	0.370	53/321	1.298(0.800~2.105)	0.290	274/474	0.986(0.781~1.244)	0.904
单发病灶	29/132/96	1.015(0.802~1.284)	0.903	161/96	1.161(0.838~1.609)	0.370	29/228	0.770(0.475~1.249)	0.290	190/324	1.014(0.804~1.280)	0.904
病灶大小												
大梗死	7/23/21	0.976(0.638~1.495)	0.913	30/21	0.923(0.517~1.656)	0.794	7/44	1.071(0.465~2.466)	0.872	37/65	0.977(0.642~1.489)	0.914
中梗死	9/33/21	1.195(0.817~1.749)	0.358	42/21	1.341(0.774~2.325)	0.296	9/54	1.130(0.535~2.386)	0.748	51/75	1.190(0.818~1.733)	0.363
小梗死	26/67/65	1.046(0.771~1.419)	0.773	93/65	0.872(0.573~1.325)	0.520	26/132	1.538(0.878~2.694)	0.132	119/197	1.045(0.773~1.413)	0.775
腔隙性梗死	40/177/142	0.906(0.717~1.144)	0.405	217/142	0.991(0.718~1.368)	0.956	40/319	0.687(0.431~1.093)	0.113	257/461	0.908(0.721~1.143)	0.410
病灶压迫脑室和(或)中线移位	5/15/17	0.868(0.526~1.433)	0.579	20/17	0.754(0.387~1.469)	0.407	5/32	1.049(0.397~2.774)	0.923	25/49	0.871(0.530~1.429)	0.583

注:n 表示各个模型中基因型的例数。

3 讨论

缺血性脑卒中是一种患病率、病死率和致残率均较高的复杂疾病,是遗传和环境因素相互作用的结果。GWAS 是一种遗传关联分析方法,被认为是研究复杂疾病遗传变异的一种有效手段。随着遗传分析方法的不断更新,遗传影像学为研究复杂疾病提供新的方向。然而,既往关于基因多态性与缺血性脑卒中患者 MRI 表现的关联研究鲜有报道。鉴于此,本研究旨在探讨 GWAS 识别的变异位点 rs6843082、rs2200733、rs2107595 多态性与缺血性脑卒中 MRI 表现之间的遗传关联。

rs6843082 和 rs2200733 位于染色体 4q25 的 *PITX2* 基因上,而 rs2107595 位于染色体 7p21.1 处的 *HADC9* 基因的 3'-UTR 端上。*PITX2* 基因是一种神经嵴表达的基因,在心脏形态与结构的发展全过程中发挥重要作用^[8]。French 等^[9]研究表明 *PITX2* 基因可能是通过调节血管平滑肌的数量,增加大脑血管的密度导致脑卒中的发生。*HADC9* 基因是组蛋白去乙酰化酶家族的一个成员,能够通过调节组蛋白或非组蛋白的去乙酰作用从而参与疾病的病理生理进程^[10]。既往研究表明,*HADC9* 基因主要在心脏、大脑以及骨骼肌中表达,参与炎症反应及免疫反应,在动脉粥样硬化中扮演着重要的角色^[11],而动脉粥样硬化是缺血性脑卒中的病理基础。迄今为止,已有 GWAS 研究表明位于 *HADC9* 基因区域的位点是大动脉卒中最强风险位点^[12],其中 rs2107595 显著性最强,且与颈动脉粥样硬化斑块相关^[13]。同时,有研究也证实了 *HADC9* 基因多态性与缺血性脑卒中的关联^[2]。因此,*HADC9* 和 *PITX2* 基因在缺血性脑卒中中有重要的作用。

此外,近期不少研究表明基因多态性与缺血性脑卒中的 MRI 影像学表现相关。其中,Adib-Samii 等^[14]发现

染色体 17q25 区域的基因位点与缺血性脑卒中的大脑白质高信号体积相关。Liu 等^[15]发现在急性缺血性脑卒中患者中,*ApoE* 基因 $\epsilon 4$ 携带者比非携带者更容易导致脑部受损,MRI 表现为 $\epsilon 4$ 携带者的总平均梗死病变体积的增加(145%)大于非携带者(84%)。Skvortsova 等^[16]也发现在颈动脉粥样硬化缺血性脑卒中患者中,*p53* 基因多态性 Bam HI RFLP 与病灶的梗死体积关联($P < 0.05$)。本研究结果也显示,rs6843082、rs2200733 和 rs2107595 多态性与缺血性脑卒中的病灶部位相关,其中 rs6843082 与缺血性脑卒中发生在枕叶,rs2200733 与缺血性脑卒中发生在枕叶及颞叶,而 rs2107595 与缺血性脑卒中发生在枕叶、顶叶及丘脑相关($P < 0.05$)。但与我们的研究结果不同的是,Azghandi 等^[13]研究发现,与携带脑卒中相关的 *HADC9* 基因的野生基因型 *ApoE*^{-/-}小鼠相比,*HADC9*^{-/-}*ApoE*^{-/-}小鼠(即 *HADC9* 基因型缺失的 *ApoE*^{-/-}小鼠)中的动脉粥样硬化病灶大小明显减少。但是我们的研究并未发现 rs6843082、rs2200733 和 rs2107595 这三个基因位点多态性与缺血性脑卒中患者病灶的数目、大小以及对周围组织影响的相关性,这可能与本研究的样本量比较小,且样本来源比较单一有关。建议后续研究应该是在多中心、大样本的基础上进行验证。虽然如此,本研究为丰富缺血性脑卒中遗传影像学的研究提供了相关数据,为探讨多态性对缺血性脑卒中脑功能和行为影响提供参考。

综上所述,*PITX2* 和 *HADC9* 基因多态性可能与缺血性脑卒中的 MRI 病灶部位相关。本研究只探讨了缺血性脑卒中相关基因位点与其 MRI 表现之间的关联,而随着遗传新方法的应用以及影像新技术的开发应用,影像学将更多地运用于缺血性脑卒中的遗传研究中,将为缺血性脑卒中的早期诊断和治疗提供的新方法与思路。

(下转第 381 页)

4周、12周的IL-1 β 及NALP3水平均较治疗前下降($P < 0.05$),提示治疗4周后,随着血尿酸水平的下降,患者机体的炎症逐渐得到控制,因此IL-1 β 及NALP3水平也随之下降。痛风虽然是一种局灶性的炎症,但也会出现发热、乏力、炎症指标升高等全身性的炎症反应。血尿酸下降后,组织内沉积的尿酸盐结晶减少,能够降低局部甚至全身的炎症反应^[6]。此外,在治疗12、24周时,非布司他2组的NALP3水平均低于非布司他1组和别嘌醇组($P < 0.05$),提示应用非布司他80 mg治疗时患者体内的炎症状态控制最佳。

综上所述,别嘌醇与非布司他降低痛风患者体内尿酸水平的同时,也能缓解患者体内的炎症反应。与别嘌醇及低剂量的非布司他比较,高剂量的非布司他能够更好地降低痛风患者的血尿酸水平,并改善机体的炎症状态。

参 考 文 献

[1] Kingsbury SR, Conaghan PG, McDermott MF. The role of the NLRP3 inflammasome in gout[J]. *J Inflamm Res*, 2011, 4: 39-49.

[2] Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(10): 1431-1446.

[3] Franklin BS, Mangan MS, Latz E. Crystal Formation in Inflammation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34: 173-202.

[4] 苏凡, 林静霞, 蔡冬梅. 非布司他治疗痛风伴高尿酸血症疗效观察[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2016, 37(19): 2422-2423.

[5] Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 14-24.

[6] Perez-Ruiz F, Becker MA. Inflammation; a possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease[J]. *Curr Med Res & Opin*, 2015, 31(Suppl 2): 9-14.

(收稿日期:2017-08-31 修回日期:2017-11-29)

(上接第368页)

参 考 文 献

[1] Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2008, 64(4): 402-409.

[2] 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.

[3] Su L, Shen T, Xie J, et al. Association of GWAS-supported variants rs2200733 and rs6843082 on chromosome 4q25 with ischemic stroke in the southern Chinese Han population[J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 56(3): 585-592.

[4] 张赫娱, 何志义. 缺血性脑卒中的影像学诊断[J]. *中华脑科疾病与康复杂志(电子版)*, 2016, 6(1): 1-4.

[5] Liu Y, Nuutinen J, Laakso MP, et al. ApoE polymorphism and acute stroke: a study with diffusion- and perfusion-weighted MRI and Mr angiography[J]. *Acta Neurol Scand*, 2006, 114(5): 323-328.

[6] 汪瑞霞, 杨佳, 张哲林. 磁共振血管造影在磷酸二酯酶4D基因多态性与缺血性脑卒中相关性研究中的应用[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(31): 18-22.

[7] 中华神经科杂志编辑部. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *临床荟萃*, 1988, 29(8): 367-368.

[8] Kirchoff P, Kahr PC, Kaese S, et al. PITX2c is expressed in the adult left atrium, and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(2): 123-133.

[9] French CR, Seshadri S, Destefano AL, et al. Mutation of FOXC1 and PITX2 induces cerebral small-vessel disease

[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(11): 4877-4881.

[10] Haberland M, Montgomery RL, Olson EN. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(1): 32-42.

[11] Shakespear MR, Halili MA, Irvine KM, et al. Histone deacetylases as regulators of inflammation and immunity[J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(7): 335-343.

[12] International Stroke Genetics Consortium (ISGC), Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Bellenguez C, et al. Genome-wide association study identifies a variant in HADC9 associated with large vessel ischemic stroke[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(3): 328-333.

[13] Azghandi S, Prell C, van der Laan SW, et al. Deficiency of the stroke relevant HADC9 gene attenuates atherosclerosis in accord with allele-specific effects at 7p21.1[J]. *Stroke*, 2015, 46(1): 197-202.

[14] Adib-Samii P, Rost N, Traylor M, et al. 17q25 locus is associated with white matter hyperintensity volume in ischemic stroke, but not with lacunar stroke status[J]. *Stroke*, 2013, 44(6): 1609-1615.

[15] Liu Y, Laakso MP, Karonen JO, et al. Apolipoprotein E polymorphism and acute ischemic stroke: a diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging study[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22(11): 1336-1342.

[16] Skvortsova VI, Slominsky PA, Gubskii LV, et al. Connection between p53 gene Bam HI RFLP polymorphism with the volume of brain infarction in patients with carotid atherothrombotic ischemic stroke[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2004, 22(2): 81-85.

(收稿日期:2017-10-10 修回日期:2017-12-01)