

基因多态性与脑卒中相关性研究进展

蔡高宇 卢钟娇 傅毅

【摘要】 脑卒中是当今社会严重威胁人类健康的常见病,其发病机制复杂、影响因素广泛。近年来,随着分子遗传学的发展,利用分子生物学技术对基因与脑卒中相关性进行病例对照研究,许多单核苷酸多态性被发现与脑卒中的发病密切相关。为了更好地揭示基因多态性与脑卒中的关联性,本文对近一年来国内外相关研究进行综述,以期更详尽地了解脑卒中致病基因的研究进展。

【关键词】 卒中; 基因; 多态现象,遗传; 综述

Research progress of the correlation between gene polymorphism and stroke

CAI Gao-yu, LU Zhong-jiao, FU Yi

Department of Neurology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: FU Yi (Email: fuyiki@sina.com)

【Abstract】 Stroke is a common disease which has serious impact on human health in modern society. It has complex pathogenesis and wide - ranging influencing factors. Accompanied with the development of molecular genetics, a number of single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been found to be closely related to the incidence of stroke in case-control studies on the correlation between genes and stroke by using molecular biology technologies. In order to have a better understanding on the correlation between gene polymorphism and stroke, this summary presents a review of literatures reported at home and abroad over the past year on the genetics of stroke.

【Key words】 Stroke; Genes; Polymorphism, genetic; Review

This study was supported by Scientific Research Plan Program of Shanghai Municipality (No. 12ZR1418600).

脑卒中具有高发病率、高病残率、高病死率和高并发症发生率等特点,严重危害人类健康。据文献报道,我国每年新发脑卒中 $(1.50 \sim 2) \times 10^6$ 例,病死率为 $(58 \sim 142)/10$ 万^[1],是全国城乡居民首要死亡原因,也是全球第二大死亡原因^[2]。因此,多年来关于脑卒中病因、治疗和预后等方面的研究一直是医学领域的重点。基因多态性系指DNA序列单个核苷酸改变造成的物种之间染色体基因组多态性。由于分子水平上的差异改变了人类对疾病的对抗性和易感性、个体对环境因子与应激的反应性,因此部分脑卒中患者的发病、进展和预后无法

用传统危险因素来解释,可能即与基因多态性有关。在过去一年里,众多脑卒中相关基因学研究均有所进展,但研究重点仍集中在炎症因子基因、载脂蛋白基因等传统热点,脑源性神经营养因子(BDNF)、肾素-血管紧张素系统(RAS)、基质 γ -羧基谷氨酸蛋白(MGP)等基因多态性为国外目前研究热点,但国内学者则更加关注载脂蛋白、5-脂氧合酶激活蛋白(ALOX5AP)和磷酸二酯酶4D(PDE4D)等蛋白质的基因学研究。笔者拟对过去一年国内外关于基因多态性与脑卒中相关性之研究进展简要概述,以期获得更全面的认识。

一、凝血和(或)纤溶相关基因

凝血和(或)纤溶系统平衡是维持正常血流动力学的重要条件,其功能亢进或减退均可导致缺血性或出血性卒中的发生。

1. 凝血因子基因 凝血因子XIII(FXIII)亦称纤维蛋白稳定因子,通过交联纤维蛋白单体增强凝血

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.02.002

基金项目:上海市科研计划项目(项目编号:12ZR1418600)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科

通讯作者:傅毅(Email:fuyiki@sina.com)

块的稳定性。FXⅢ有A型和B型两种亚单位,A型亚单位编码基因包含Val34Leu、Tyr204Phe、Pro564Leu三种多态性,其中Val34Leu突变是脑出血的独立危险因素。Shemirani等^[3]的研究显示,Val34Leu突变并不增加动脉粥样硬化性缺血性卒中之患病风险,但可能加重病情。

2. 组织型纤溶酶原激活物基因 组织型纤溶酶原激活物(tPA)是纤溶系统中纤溶酶的主要激活剂,通过激活纤溶酶而分解纤维蛋白、降低凝血块稳定性,tPA基因功能失衡增加出血风险。-7351C/T是目前研究最为广泛的tPA基因多态性,为西方人群腔隙性梗死的独立危险因素,但与其他类型缺血性卒中无关联性^[4]。Sun等^[5]的研究结果显示,tPA基因-7351C/T多态性可能是东亚人群缺血性卒中的危险因素,但南亚人群则无明显关联性,白种人大动脉粥样硬化也可能与该基因多态性相关。

3. 血小板膜糖蛋白基因 血小板膜糖蛋白(GP)是分布于血小板膜表面的糖蛋白受体,主要包括GPⅠb-Ⅸ-V、GPⅠa/Ⅱa、GPⅡb/Ⅲa三种复合体,均参与血小板与血管内皮细胞黏附过程。因此,GP基因多态性可通过影响血小板膜糖蛋白在血小板表面的密度和功能,调节血栓形成。GPⅠa/Ⅱa是血小板膜重要的胶原纤维受体,介导血小板与胶原纤维的黏附反应,GPⅠa基因有807C/T和873G/A两种多态性,其中807T和873A等位基因可以上调血小板表面GPⅠa/Ⅱa密度,增强血小板黏附功能。研究显示,807T等位基因携带者血小板黏附功能增强,可能是影响缺血性卒中发病的重要因素^[6],但也有研究认为是偏倚导致了这一结论^[7]。GPⅡb/Ⅲa是血小板膜表面表达水平最高的糖蛋白,活化的GPⅡb/Ⅲa在血小板黏附和聚集过程中起重要作用。对天津地区人群进行的流行病学调查研究显示,GPⅡb人类血小板抗原-3(HPA-3)基因多态性的bb基因型与b等位基因可能是当地人群缺血性卒中初发和再发的高危因素^[8]。Rivera-García等^[9]的研究表明,GPⅢa基因PIA2等位基因与墨西哥青年ST段抬高型心肌梗死有关,但与缺血性卒中无关。

4. β -纤维蛋白原基因 纤维蛋白原由A α 、B β 、 γ 三种多肽链组成, β -纤维蛋白原基因的表达是纤维蛋白原合成的限速步骤。 β -纤维蛋白原基因启动子存在-455G/A和-148C/T两种多态性,其中455A等位基因已证实可增加血浆纤维蛋白原水平。有研究显示, β -纤维蛋白原基因-455G/A多态性与缺血

性卒中中存在显著相关性,尤其是在亚洲人群和成年人^[10],但与西方人群^[10-11]和青少年^[10]缺血性卒中之关联性不十分明显。上述两项研究结论尚待更大样本量研究结果的支持。

5. 维生素K相关蛋白基因 蛋白质C是一种维生素K依赖性糖蛋白,血浆中经凝血酶活化的蛋白质C通过灭活凝血因子Va(FVa)和Ⅷa(FⅧa)而抑制凝血块的形成。研究发现,汉族人群存在PROC基因突变体Lys150del,该突变体可降低蛋白质C抗凝活性而成为缺血性卒中新的独立危险因素^[12]。蛋白质Z也是一种维生素K依赖性糖蛋白,与蛋白质Z依赖性蛋白酶抑制剂(PZDPI)结合可增强后者活性以有效降解凝血因子X(FX),因此蛋白质Z表达水平降低可促进血栓形成。蛋白质Z基因G79A多态性可增加蛋白质Z的表达水平,从而防止血栓的形成,此为我国珠江三角洲地区汉族人群急性缺血性卒中的保护因素^[13]。

二、炎症因子基因

动脉粥样硬化是缺血性卒中的重要发病基础,其实质是一种慢性炎症反应过程,有众多炎症因子均参与其中。

1. 白细胞介素基因 白细胞介素-6(IL-6)由位于7p15-21的IL-6基因编码,广泛参与机体炎症反应。IL-6同时具有抗炎症和促炎症作用^[14],其基因启动子多态性可调节IL-6基因的表达。虽有证据表明,IL-6基因多态性与冠心病和颈内动脉粥样硬化有关,但与脑卒中的关系尚不十分清楚。有研究认为,携带IL-6基因174GG基因型的急性缺血性卒中患者的预后较携带GC基因型患者更佳,因此GG基因型可能是缺血性卒中之保护因素^[15]。IL-18基因是IL-1家族成员,但目前对该基因结构、调控功能等方面的认识十分有限。IL-18可以诱导干扰素- γ (IFN- γ)的产生,促进机体炎症反应,在不稳定型动脉粥样斑块的形成过程中起重要作用。Lu等^[16]对IL-18基因启动子-607C/A多态性的研究发现,该位点突变与缺血性卒中的发病有关,C等位基因可能是其危险因素。IL-33也是IL-1家族成员,与IL-18拥有相似的氨基酸同源性,IL-33具有延缓动脉粥样硬化斑块形成的作用,可能亦是缺血性卒中的保护因素之一^[17]。一项对中国北方人群IL-33基因多态性与缺血性卒中相关性的研究显示,IL-33基因rs4742170多态性可显著降低当地人群缺血性卒中发生率^[18],此结论与之前的研究结果相符。

2. C-反应蛋白基因 C-反应蛋白(CRP)主要由肝脏合成,通过与细胞表面卵磷脂结合激活补体而介导炎症反应,是人体重要的炎症反应指标,糖尿病、高血压和心血管疾病患者血浆C-反应蛋白水平升高,提示C-反应蛋白表达变化可能与血管系统慢性炎症反应有关。有研究显示,CRP基因A717G多态性的GG基因型携带者发生缺血性卒中后其血浆C-反应蛋白表达水平较其他基因型明显升高^[19-20],AA基因型携带者神经功能恢复较快^[20]、2型糖尿病患病率较低^[19]。目前的研究倾向CRP基因多态性不直接影响脑卒中的发病,但可作为预测脑卒中患病风险的指标。也有研究显示,CRP基因1059GC基因型参与缺血性卒中,尤其是小动脉卒中的发生,且与吸烟、饮酒等高危因素存在交互作用^[21]。

3. 肿瘤坏死因子相关基因 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是肿瘤坏死因子家族中的一员,低水平TNF- α 利于细胞存活,但达一定浓度后即可诱导细胞凋亡。研究发现,拮抗TNF- α 可有效减少动物模型梗死灶范围^[22],但敲除TNF- α 受体的小鼠神经元对缺血更为敏感,反而加重脑组织损伤^[23]。来自罗马尼亚的一项研究显示,TNF- α 基因-308G/A多态性与当地人缺血性卒中的发病无关联性,等位基因频率在病例组与对照组之间无明显差异^[24]。亦有研究认为,该基因多态性与青少年缺血性卒中相关,也可能是亚洲人群和成年人缺血性卒中的保护因素,但在白种人群中未观察到类似相关性^[25]。肿瘤坏死因子受体超家族成员11B(TNFRSF11B)是肿瘤坏死因子11(RANKL)的诱饵受体,因其可阻止破骨细胞激活和分化,并阻断由RANKL介导的溶骨过程,故亦称为骨保护素(OPG)。有研究显示,OPG基因245GG、950CC和1181CC基因型携带者血浆骨保护素表达水平较高,其颈动脉粥样硬化斑块发生率更高、稳定性更差,更可能发生缺血性卒中。Biscetti等^[26]在一项回顾性研究中对上述3个位点进行观察,发现意大利糖尿病患者3种基因多态性可独立或相互作用而增加缺血性卒中发生率,是当地糖尿病患者缺血性卒中的危险因素之一。

4. 5-脂氧合酶激活蛋白基因 白三烯是人体重要炎症因子,通过促进血管平滑肌细胞的迁移和内皮细胞的渗透性,影响动脉粥样硬化的发生与发展。5-脂氧合酶(ALOX5)是人体内合成白三烯的关键酶之一,ALOX5AP则是ALOX5活化的必要蛋白质,因此有研究认为,ALOX5AP基因SG13S114T/A

多态性与缺血性卒中的发病密切相关,其中AA基因型可增加缺血性卒中的患病风险和严重程度,同时也参与颅内大动脉粥样硬化性卒中和心肌梗死的发生^[27]。但有关SG13S114多态性与汉族人群缺血性卒中相关性的研究仍有争议。有研究认为,该基因多态性与中国汉族人群缺血性卒中具有显著关联性,其中A等位基因是缺血性卒中(尤其动脉粥样硬化性卒中)的危险因素^[28-29]。也有研究对SG13S32、SG13S42、SG13S89和SG13S114共4个位点多态性进行分析,发现SG13S32 A/C多态性和SG13S42 A/G多态性可能是汉族女性发生缺血性卒中的危险因素,而SG13S89和SG13S114多态性则与汉族人群缺血性卒中发病无关联性^[30]。

5. 其他炎症因子基因 巨噬细胞清道夫受体1(MSR1)是人体内的重要炎症介质。MSR基因共编码3种亚型,其中1型和2型可以调节巨噬细胞对低密度脂蛋白(LDL)的吞噬作用,促进泡沫细胞形成从而加速动脉粥样硬化的进展。徐正琴等^[31]认为,MSR1基因rs416748A位点可能是中国汉族人群缺血性卒中的危险因素,而rs433235、rs12718376、rs4333601多态性在病例组与对照组之间的分布并无明显差异。该结论尚待进一步的研究加以证实。E-选择素亦称人类白细胞分化抗原CD62E,与相应受体结合有助于白细胞在血管内皮细胞壁上参与局部炎症反应过程,该炎症因子可能是一些心血管疾病的危险因素。一项来自印度的研究显示,E-选择素基因A561C多态性AC基因型较AA基因型有更明显的缺血性卒中发病倾向,颅内大动脉粥样硬化性卒中和小动脉性卒中的发病率也更高^[32]。我国的研究则认为,C等位基因可能是缺血性卒中的高危因素,AC+CC基因型携带者缺血性卒中发生率较AA基因型携带者明显升高^[33]。

三、N5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因

N5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是叶酸循环中的限速酶,当体内MTHFR缺乏或功能受损时,易诱发高同型半胱氨酸(Hcy)血症。血浆同型半胱氨酸水平升高可导致动脉粥样硬化,亦是心血管疾病的独立危险因素。MTHFR基因C677T多态性之T等位基因能够编码一种对温度更敏感且活性更低的蛋白质,故677TT基因型携带者更易发生高同型半胱氨酸血症和动脉粥样硬化。2013年的两项研究结果均表明,C677T多态性与脑出血相关,其中T等位基因是独立危险因素^[34-35];677TT基因型

也可与凝血因子 II (*F II*) 基因 *20210GA* 基因型相互协同, 增加缺血性卒中的患病风险^[36]。但也有研究认为, 虽然 *C677T* 多态性可以影响血浆同型半胱氨酸表达水平, 但并非脑卒中的独立危险因素。李瑞瑞和庞晓^[37]对新疆维吾尔自治区汉族高血压人群进行的流行病学调查显示, 该位点 *TT + TC* 基因型可引起血浆同型半胱氨酸水平升高, 但与高血压性脑出血无关。陈路明等^[38]也认为, 同型半胱氨酸可能是导致脑血管狭窄的危险因素, *C677T* 多态性虽可影响血浆同型半胱氨酸表达水平, 但与脑血管狭窄并无明确关联性。

四、脑源性神经营养因子基因

BDNF 参与调控中枢和外周神经系统的生长、发育和分化。动物实验显示, *BDNF* 基因 *Val66Met* 突变可减少 *BDNF* 在神经突触的密度和分泌活性。韩国开展的一项小样本研究结果提示, *Val66Met* 多态性可加重皮质下脑卒中发生时的神经功能损伤, 建议作为判断预后的不良指标^[39]。但动物实验结果显示, *Val66Met* 多态性具有改善慢性脑卒中运动功能之功效, 可能与对侧纹状体神经元树突和兴奋性突触代偿性增生、纹状体体积增大有关^[40]。同样 *196G/A* 多态性之 *AA* 基因型被认为与脑卒中患者预后不良有关, 但是关于 *196G/A* 和 *270C/T* 两种突变的研究却认为, 血清 *BDNF* 表达水平在病例组与对照组之间无明显差异, 而且与缺血性卒中神经功能恢复程度亦无明显关联性^[41]。

五、肾素-血管紧张素系统基因

高血压是脑卒中发病过程中的基础因素之一, 肾素-血管紧张素系统在血压的调节机制中发挥重要作用, 因此肾素-血管紧张素基因多态性对以高血压为病理生理学基础的脑卒中的影响更明显。

1. 血管紧张素 II 受体 1 血管紧张素 II 受体 1 (*AGTR1*) 是肾素-血管紧张素系统的重要受体, 与血管紧张素 II 结合可引起血管收缩、促进醛固酮合成。关于 *AGTR1* 基因多态性与原发性高血压相关性的研究目前尚存争议。土耳其的一项最新研究并未显示 *AGTR1* 基因 *A1166C* 多态性与急性缺血性卒中相关^[42]。但 *AGTR1* 基因多态性可能与 Fabry 病患者发生缺血性卒中相关^[43]。

2. 血管紧张素转化酶 血管紧张素转化酶 (*ACE*) 具有将血管紧张素 I 水解为血管紧张素 II 的作用, 进而使血压升高。*ACE* 基因 *I/D* 多态性 *D* 等位基因被认为是脑卒中的独立危险因素, 但也有一些

研究持相反观点。2014 年的一项研究显示, *D* 等位基因可以升高血浆血管紧张素转化酶表达水平, 但并非缺血性卒中的独立危险因素, 可能与脑小血管病有一定关联性^[44]。

3. 血管紧张素原 在关于血管紧张素原 (*AGT*) 基因的研究中, *Thr207Met* 多态性被认为与脑出血相关, *Thr* 等位基因可以增加脑出血风险并加重神经功能缺损程度, 但未观察到 *Thr207Met* 和 *Met268Thr* 多态性与缺血性卒中存在关联性^[45]。

六、其他基因

1. 载脂蛋白 E 基因 载脂蛋白 E (*ApoE*) 是载脂蛋白家族成员, 参与胆固醇和多种脂蛋白代谢, 在动脉粥样硬化过程中扮演重要角色。*ApoE* 基因存在 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 共 3 种多态性。其中, $\epsilon 3\epsilon 3$ 基因型和 $\epsilon 3$ 等位基因对缺血性卒中有一定保护作用, 而 $\epsilon 4$ 等位基因则增加缺血性卒中之发病风险^[46-47], 可能与脑组织缺氧早期 *ApoE* $\epsilon 4$ 型星形胶质细胞线粒体膜电位下降幅度大而造成更多的细胞损伤有关^[48]。也有研究认为, $\epsilon 4$ 等位基因与新生儿围生期缺血性卒中的发病相关, 但由于该研究的样本量过小, 其结论未达到统计学意义^[49]。此外, $\epsilon 2\epsilon 4$ 基因型^[50]和 $\epsilon 4$ 等位基因^[51]被认为是脑出血的危险因素, $\epsilon 2$ 和 $\epsilon 4$ 等位基因还可能与脑出血急性期炎症反应有关^[51]。目前 *ApoE* 基因多态性与脑卒中的相关性仍存在许多分歧, 更确切的结论尚待进一步的研究。

2. 内皮型一氧化氮合酶基因 内皮型一氧化氮合酶 (*eNOS*) 主要由血管内皮细胞合成并在内皮细胞内催化一氧化氮生成。适量一氧化氮可抑制血管平滑肌收缩、维持血管稳定性, 对心脑血管系统具有一定的保护作用。虽然, *eNOS* 基因 *G894T* 多态性不影响颅内动脉粥样硬化过程, 但 *G894T* 和 *4b/a* 两种多态性被认为与亚洲人群缺血性卒中发病有关^[52-53], 而 *aa* 基因型还可能是白种人群缺血性卒中保护因素^[52]。此外, *T786C* 也是 *eNOS* 基因常见的多态性, 其与缺血性卒中的相关性目前尚存争议^[52-53]。

综上所述, 脑卒中是一种受多种遗传和环境因素共同作用的疾病, 众多候选基因被认为可能与脑卒中存在关联性。但这些基因在脑卒中发生与发展及预后中的作用机制尚不十分清楚, 多种基因多态性之间的相互作用也有待进一步研究。甚至是对同一基因的研究, 由于受研究人群种族异质性、研究标准差异、样本量不一和统计学方法选择不同等诸多因素的影响, 其结论也不尽一致。但是, 随

着对脑卒中和基因组认知水平的不断拓展,在更大样本量的全基因组范围内进行二者相关性分析,有望在未来定位脑卒中主要致病基因。结合近一年来国内外相关研究进展,凝血/纤溶相关因素、炎症因子、MTHFR 和 BDNF 等方向的基因与脑卒中关联性还有进一步研究的空间,尽早阐明各种基因的作用机制,将有助于开展具有针对性的个体化治疗。

参 考 文 献

- [1] Wang YJ, Zhang SM, Zhang L, Wang CX, Dong Q, Gao S, Huang RX, Huang YN, Lv CZ, Liu M, Qin HQ, Rao ML, Xiao Y, Xu YM, Yang ZH, Wang YJ, Wang CX, Wang JZ, Wang WZ, Wang J, Wang WJ, Wu J, Wu SP, Zeng JS, Zhang SM, Zhang L, Zhao XQ, Zhong LY. Chinese guidelines for the secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack 2010. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18:93-101.
- [2] Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*, 2010, 67:181-198.
- [3] Shemirani AH, Antalfi B, Pongrácz E, Mezei ZA, Bereczky Z, Csiki Z. Factor XIII-A subunit Val34Leu polymorphism in fatal atherothrombotic ischemic stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2014, 25:364-368.
- [4] Jannes J, Hamilton-Bruce MA, Pilotto L, Smith BJ, Mullighan CG, Bardy PG, Koblar SA. Tissue plasminogen activator-7351C/T enhancer polymorphism is a risk factor for lacunar stroke. *Stroke*, 2004, 35:1090-1094.
- [5] Sun X, Lai R, Li J, Luo M, Wang Y, Sheng W. The -7351C/T polymorphism in the TPA gene and ischemic stroke risk: a meta-analysis. *PLoS One*, 2013, 8:E53558.
- [6] Shen MQ, Shi DM, Cheng QZ, Dai L. Research of platelet glycoprotein I a C807T gene polymorphism and the function of platelet in acute cerebral infarction. *Wei Xun Huan Xue Za Zhi*, 2013, 23:28-30. [沈明强, 石冬敏, 程庆璋, 戴兰. 脑梗死急性期患者血小板膜糖蛋白 I a C807T 基因多态性和血小板功能. *微循环学杂志*, 2013, 23:28-30.]
- [7] Xin XY, Song YY, Ma JF, Fan CN, Ding JQ, Yang GY, Chen SD. Gene polymorphisms and risk of adult early-onset ischemic stroke: a meta-analysis. *Thromb Res*, 2009, 124:619-624.
- [8] Wang DL, Sun Y, Li X, Han RF, Wang L, Wang JZ. Relationship between gene polymorphism of platelet membrane glycoprotein II b and recurrence of ischemic stroke in Han Nationality in Tian Jin area. *Zhonghua Lin Chuang Yi Shi Za Zhi (Dian Zi Ban)*, 2013, 7:1029-1034. [王栋梁, 孙岩, 李新, 韩瑞发, 王林, 王纪佐. 天津地区汉族人血小板膜 GP II b HPA-3 基因多态性与缺血性脑卒中复发的关系. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2013, 7:1029-1034.]
- [9] Rivera - García BE, Esparza - García JC, Aceves - Chimal JL, Leños - Miranda A, Majluf - Cruz A, Isordia - Salas I. Platelet glycoprotein III A PIA1/A2 polymorphism in young patients with ST elevation myocardial infarction and idiopathic ischemic stroke. *Mol Cell Biochem*, 2013, 384(1/2):163-171.
- [10] Gu L, Wu G, Su L, Yan Y, Long J, Tan J, Liang B, Guo X, Huang G. Genetic polymorphism of β -fibrinogen gene-455G/A can contribute to the risk of ischemic stroke. *Neurol Sci*, 2014, 35:151-161.
- [11] Golenia A, Chrzanowska-Wasko J, Jagiella J, Wnuk M, Ferens A, Klimkowicz - Mrowiec A, Adamski M, Cieccko - Michalska I, Slowik A. The β -fibrinogen-455G/A gene polymorphism and the risk of ischemic stroke in a Polish population. *Neurol Neurochir Pol*, 2013, 47:152-156.
- [12] Lu X, Tang L, Xu K, Ma J, Guo T, Mei H, Yang R, Yu J, Wang Q, Yang Y, Jian X, Hu Y. Novel association of a PROC variant with ischemic stroke in a Chinese Han population. *Hum Genet*, 2013, 132:69-77.
- [13] Xu ZL, Pan XY, Chi ZH, Guo Y, Guan ZB, Zeng WB, Li MJ. Relationship between protein Z gene polymorphisms and acute ischemic stroke. *Lin Chuang Xue Ye Xue Za Zhi*, 2014, 27:209-213. [徐芝龙, 潘学谊, 迟作华, 郭煜, 关则兵, 曾文彬, 李铭杰. 蛋白质 Z 基因多态性与急性缺血性脑卒中的关系. *临床血液学杂志*, 2014, 27:209-213.]
- [14] Wang SX, Ma Y. Correlation between interleukin - 6 and ischemic cerebral vascular diseases. *Zhonghua Lin Chuang Yi Shi Za Zhi (Dian Zi Ban)*, 2013, 7:5544-5546. [王顺先, 马英. 白细胞介素-6 与缺血性脑血管疾病. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2013, 7:5544-5546.]
- [15] Chakraborty B, Chowdhury D, Vishnoi G, Goswami B, Kishore J, Agarwal S. Interleukin - 6 gene - 174G/C promoter polymorphism predicts severity and outcome in acute ischemic stroke patients from north India. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22:683-689.
- [16] Lu JX, Lu ZQ, Zhang SL, Zhi J, Chen ZP, Wang WX. Correlation between interleukin - 18 promoter - 607C/A polymorphism and susceptibility to ischemic stroke. *Braz J Med Biol Res*, 2013, 46:502-506.
- [17] Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, Baker AH, McInnes IB, Liew FY. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med*, 2008, 205:339-346.
- [18] Guo L, Zhou X, Guo X, Zhang X, Sun Y. Association of interleukin - 33 gene single nucleotide polymorphisms with ischemic stroke in north Chinese population. *BMC Med Genet*, 2013, 14:109.
- [19] Kotłęga D, Białocka M, Kurzawski M, Drozdziak M, Ciecwiez S, Golab - Janowska M, Nowacki P. Risk factors of stroke and -717A>G (rs2794521) CRP gene polymorphism among stroke patients in West Pomerania province of Poland. *Neurol Neurochir Pol*, 2014, 48:30-34.
- [20] Kotłęga D, Nowacki P, Białocka M, Kurzawski M, Drozdziak M, Ciecwiez S. Association between CRP gene polymorphism 717A/G, C - reactive protein and neurological deficit in ischemic stroke. *J Clin Neurosci*, 2014, 21:574-577.
- [21] Li JL, Chen ZY, Li XF, Li J, Du JC, Yang X. Association of the interaction between C-reactive protein gene polymorphism and environmental factors with the ischemic stroke in Chinese Han subjects. *Zhongguo Quan Ke Yi Xue*, 2013, 16:3170-3175. [李继来, 陈忠云, 李晓峰, 李婧, 杜继臣, 杨旭. C 反应蛋白基因多态性及环境因素交互作用与中国人缺血性脑卒中的关联研究. *中国全科医学*, 2013, 16:3170-3175.]
- [22] Nawashiro H, Martin D, Hallenbeck JM. Inhibition of tumor necrosis factor and amelioration of brain infarction in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1997, 17:229-232.
- [23] Bruce AJ, Boling W, Kindy MS, Peschon J, Kraemer PJ, Carpenter MK, Holtzman FW, Mattson MP. Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. *Nat Med*, 1996, 2:788-794.
- [24] Petrișor F, Popp R, Cătană A, Porojan M, Pop I. Genetic polymorphism TNF α -308G>A and ischemic stroke in Northern Romania. *Acta Medica Marisiensis*, 2013, 59:75-77.
- [25] Gu L, Wu G, Long J, Su L, Yan Y, Chen Q, Xie J, Hu Y. The role of TNF- α 308G > A polymorphism in the risk for ischemic stroke. *Am J Med Sci*, 2013, 345:227-233.
- [26] Biscefti F, Straface G, Giovannini S, Santoliquido A, Angelini

- F, Santoro L, Porreca CF, Pecorini G, Ghirlanda G, Flex A. Association between TNFRSF11B gene polymorphisms and history of ischemic stroke in Italian diabetic patients. *Hum Genet*, 2013, 132:49-55.
- [27] Sharma V, Dadheech S, Kaul S, Jyothy A, Munshi A. Association of ALOX5AP1 SG13S114T/A variant with ischemic stroke, stroke subtypes and aspirin resistance. *J Neurol Sci*, 2013, 331(1/2):108-113.
- [28] Wang G, Liu R, Zhang J. The arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein (ALOX5AP) gene SG13S114 polymorphism and ischemic stroke in Chinese population: a meta-analysis. *Gene*, 2014, 533:461-468.
- [29] Ye F, Liu NN, Zheng YQ, Zhang WJ, Wang CM, Xu Y, Den XL, Wang J. Three polymorphisms of ALOX5AP and risk of ischemic stroke in Chinese: evidence from a meta-analysis. *J Neurol Sci*, 2014, 336(1/2):93-98.
- [30] Shao M, Yi X, Chi L, Lin J, Zhou Q, Huang R. Ischemic stroke risk in a Southeastern Chinese population: insights from 5-lipoxygenase activating protein and phosphodiesterase 4D single-nucleotide polymorphisms. *J Formos Med Assoc*, 2014. [Epub ahead of print]
- [31] Xu ZQ, Xie WW, Xu Y, Xu YM. Investigation on relationship between ischemic stroke and polymorphism of macrophage scavenger receptor 1 (MSR1) gene. *Qiqihar Yi Xue Yuan Xue Bao*, 2013, 34:2-5. [徐正琴, 谢文卫, 徐勇, 徐益鸣. MSR1 基因多态性与缺血性脑卒中遗传易感性的关联研究. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34:2-5.]
- [32] Roy S, Das S, Danaboina R, Sharma V, Kaul S, Jyothy A, Munshi A. Association of E-selectin gene polymorphism (S128R) with ischemic stroke and stroke subtypes. *Inflammation*, 2014, 37:599-603.
- [33] Yuan D, Kan CY, Gao P, Du DH, Wu J. Association study between a polymorphism of E-selection gene and cerebral infarction. *Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 30:18-20. [袁冬, 阚春燕, 高鹏, 杜丹华, 吴江. E-选择素基因多态性与脑梗死相关性研究. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30:18-20.]
- [34] Kang S, Zhao X, Liu L, Wu W, Zhang D. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2013, 17:412-417.
- [35] Zhao X, Jiang H. Quantitative assessment of the association between MTHFR C677T polymorphism and hemorrhagic stroke risk. *Mol Biol Rep*, 2013, 40:573-578.
- [36] They-They TP, Battas O, Nadifi S. Synergistic effect of MTHFR C677T and F2 G20210A polymorphisms on ischemic stroke. *Neurosci Bull*, 2013, 29:725-730.
- [37] Li RR, Pang X. Correlation between MTHFR gene polymorphism and cerebral hemorrhage in essential hypertensive patients. *Zhonghua Lao Nian Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2013, 15:941-944. [李瑞瑞, 庞晓. 原发性高血压患者亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与脑出血的相关性研究. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15:941-944.]
- [38] Chen LM, Wang RD, Shuai J. Relationship between homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphisms and cerebral vascular stenosis. *Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2013, 10:119-124. [陈路明, 王若丹, 帅杰. 血中同型半胱氨酸和亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性与脑血管狭窄的关系. 中国脑血管病杂志, 2013, 10:119-124.]
- [39] Kim WS, Lim JY, Shin JH, Park HK, Tan SA, Park KU, Paik NJ. Effect of the presence of brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism on the recovery in patients with acute subcortical stroke. *Ann Rehabil Med*, 2013, 37:311-319.
- [40] Qin L, Jing D, Parada S, Carmel J, Ratan RR, Lee FS, Cho S. An adaptive role for BDNF Val66Met polymorphism in motor recovery in chronic stroke. *J Neurosci*, 2014, 34:2493-2502.
- [41] Mirowska-Guzel D, Gromadzka G, Seniow J, Lesniak M, Bilik M, Waldowski K, Gruchala K, Czlonkowski A, Czlonkowska A. Association between BDNF -196 G>A and BDNF -270 C>T polymorphisms, BDNF concentration, and rTMS-supported long-term rehabilitation outcome after ischemic stroke. *NeuroRehabilitation*, 2013, 32:573-582.
- [42] Hulyam K, Aysegul B, Veysi GH, Demet O, Irfan D, Ertugrul C, Didem CT, Banu B, Miris D. Frequency of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in Turkish acute stroke patients. *J Cell Mol Med*, 2013, 17:475-481.
- [43] Altarescu G, Haim S, Elstein D. Angiotensinogen promoter and angiotensinogen II receptor type 1 gene polymorphisms and incidence of ischemic stroke and neurologic phenotype in Fabry disease. *Biomarkers*, 2013, 18:595-600.
- [44] Kumar A, Vivekanandhan S, Srivastava A, Tripathi M, Padma Srivastava MV, Saini N, Kumar P, Prasad K. Association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and ischemic stroke in North Indian population: a case-control study and meta-analysis. *Neurol Res*, 2014, 36:786-794.
- [45] Park HK, Kim MC, Kim SM, Jo DJ. Assessment of two missense polymorphisms (rs4762 and rs699) of the angiotensinogen gene and stroke. *Exp Ther Med*, 2013, 5:343-349.
- [46] Wang QY, Wang WJ, Wu L, Liu L, Han LZ. Meta-analysis of APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ polymorphism and cerebral infarction. *J Neural Transm*, 2013, 120:1479-1489.
- [47] Boumendjel S, Khodja D, Hamri A, Benlatreche C, Abadi N. Apolipoprotein E polymorphism and cerebral stroke. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2013, 71:21-26.
- [48] Zhou S, Jiang L, Cheng CJ, Yin C, Sun XC. Effect of apolipoprotein E gene polymorphism on early apoptosis of astrocytes after hypoxic injury. *Zhonghua Chuang Shang Za Zhi*, 2013, 29:170-174. [周帅, 蒋理, 程崇杰, 殷成, 孙晓川. 载脂蛋白 E 基因多态性在星形胶质细胞缺氧损伤后早期凋亡中的作用. 中华创伤杂志, 2013, 29:170-174.]
- [49] Gelfand AA, Croen LA, Torres AR, Wu YW. Genetic risk factors for perinatal arterial ischemic stroke. *Pediatr Neurol*, 2013, 48:36-41.
- [50] Atadzhanov M, Mwaba MH, Mukomena PN, Lakhi S, Rayaprolu S, Ross OA, Meschia JF. Association of the APOE, MTHFR and ACE genes polymorphisms and stroke in Zambian patients. *Neurol Int*, 2013, 5:E20.
- [51] Huang HL, Zhou KQ, Wang QS, Liu HJ, Liu XC, Guan YM, Wang W. Apolipoprotein E polymorphism in cerebral hemorrhage patients. *Zhonghua Lao Nian Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2013, 15:492-495. [黄海丽, 周可青, 汪青松, 刘红娟, 刘学春, 管叶明, 王雯. 脑出血患者载脂蛋白 E 基因型分布及相关研究. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15:492-495.]
- [52] Niu PP, Yang G, Zheng BK, Guo ZN, Jin H, Yang Y. Relationship between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and ischemic stroke: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*, 2013, 128:202-212.
- [53] Yao YS, Chang WW, Jin YL, He LP. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with ischemic stroke. *Gene*, 2013, 528:84-92.