

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.14.013

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240326.1754.014\(2024-03-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240326.1754.014(2024-03-28))PLCL2 基因多态性与大动脉粥样硬化型
缺血性卒中的关系研究^{*}王晓蓓^{1,2}, 李沛珊^{1,2}, 吴勤奋^{1,2}, 朱国峰^{1,2}, 杨新玲^{2,3△}

(1. 新疆医科大学第二附属医院神经内科, 乌鲁木齐 830063; 2. 新疆神经系统疾病临床研究中心, 乌鲁木齐 830063; 3. 新疆医科大学, 乌鲁木齐 830017)

[摘要] **目的** 探讨磷脂酶 C 样蛋白 2 (PLCL2) 基因 rs4535211、rs75885714、rs7653834 位点单核苷酸多态性与大动脉粥样硬化 (LAA) 型缺血性卒中的相关性。**方法** 选取 2021 年 7 月至 2022 年 7 月新疆医科大学第二附属医院就诊的 105 例新发 LAA 型缺血性卒中患者作为观察组, 选取同期该院性别、年龄相匹配的 103 例体检者作为对照组。收集并比较两组临床资料及血清炎症指标, 同时检测两组 PLCL2 基因 rs4535211、rs75885714、rs7653834 位点的基因型, 并计算基因型和等位基因频率。**结果** 观察组 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、单核细胞与高密度脂蛋白-胆固醇比值 (MHR)、血小板与淋巴细胞比值 (PLR)、D-二聚体水平高于对照组, 高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。rs7653834 位点为 C/C、C/T、T/T 基因型, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 rs7653834 位点 C/C、T/C、T/T 基因型 NLR、PLR 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。共显性模型、显性模型、超显性模型分析结果显示, 两组 rs7653834 位点基因型比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** PLCL2 基因 rs7653834 位点多态性与 LAA 型缺血性卒中可能存在潜在关联。

[关键词] 磷脂酶 C 样蛋白 2; 基因多态性; 大动脉粥样硬化型脑梗死; 遗传模型; 关系**[中图分类号]** R743.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2024)14-2148-06Study on relationship between PLCL2 gene polymorphism
and large artery atherosclerotic ischemic stroke^{*}WANG Xiaobei^{1,2}, LI Peishan^{1,2}, WU Qinfen^{1,2}, ZHU Guofeng^{1,2}, YANG Xinling^{2,3△}

(1. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830063, China; 2. Xinjiang Clinical Research Center for Nervous System Diseases, Urumqi, Xinjiang 830063, China; 3. Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830017, China)

[Abstract] **Objective** To study the correlation between single nucleotide polymorphisms at loci rs4535211, rs75885714, and rs7653834 of phosphatidylinositol-specific phospholipase 2 (PLCL2) gene and large artery atherosclerotic (LAA) ischemic stroke. **Methods** A total of 105 patients with newly diagnosed LAA ischemic stroke admitted to the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from July 2021 to July 2022 were selected as the observation group, and 103 patients with gender and age matching physical examination in this hospital during the same period were selected as the control group. The clinical data and serum inflammatory markers were collected and compared between the two groups. Genotypes of PLCL2 gene rs4535211, rs75885714 and rs7653834 loci in the two groups were detected, and genotype and allele frequencies were calculated. **Results** The levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), monocyte to high-density lipoprotein-cholesterol ratio (MHR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and D-dimer in the observation group were higher than those in the control group. The level of high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) was lower than that of the control group ($P < 0.05$). rs7653834 locus was C/C, C/T, T/T genotypes, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of C/C, T/C and T/T genotypes NLR and PLR at rs7653834 locus were statistically significant between the two groups ($P < 0.05$). The analysis results of co-dominant model, dominant model and overdominant model showed that there was statistical significance in rs7653834 locus genotype be-

^{*} 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目 (2021D01C376)。 [△] 通信作者, E-mail: poplar862@sohu.com。

tween the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** There may be a potential association between rs7653834 locus polymorphism of PLCL2 gene and LAA type ischemic stroke.

[Key words] phosphatidylinositol-specific phospholipase 2; gene polymorphism; large artery atherosclerotic ischemic stroke; genetic model; relation

大动脉粥样硬化 (large artery atherosclerosis, LAA) 型缺血性卒中是一种常见的脑血管疾病, 严重危害全球人口的健康和生活质量^[1], 因有不同程度丧失劳动力或生活不能自理, 给社会及家庭造成沉重的负担^[2-3]。尽管 LAA 型缺血性卒中已被广泛关注, 但其发病机制尚不完全清楚, 与多种因素相关。近年来, 越来越多的证据表明, 遗传因素在 LAA 型缺血性卒中的发病中起着重要作用, 部分基因多态性可能与其发生密切相关^[4-5]。因此, 深入研究遗传因素对 LAA 型缺血性卒中的影响, 有助于揭示其发病机制, 为临床预防和治疗提供新的靶点。

磷脂酶 C 样蛋白 2 (phospholipase C like protein 2, PLCL2) 基因是编码磷酸酯酰胆碱亲和酶的基因, 在胆碱能突触中起到重要的调节作用, 参与细胞信号传导和神经发育等生物学过程, 并在炎症和免疫过程中发挥重要作用^[6], 可间接引起 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 分泌水平升高, 促进炎症反应并加速血管动脉粥样硬化, 在 LAA 型缺血性卒中的发生、发展中起着重要作用^[7]。既往研究发现, PLCL2 基因多态性与心肌梗死、代谢综合征的发生有关系^[8], 但其与 LAA 型缺血性卒中的关系仍未明确。因此, 本研究旨在对 PLCL2 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) rs4535211、rs75885714、rs7653834 位点进行相关性分析, 了解 PLCL2 基因 3 个位点基因型及等位基因频率分布情况, 探讨其与 LAA 型缺血性卒中的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 7 月至 2022 年 7 月新疆医科大学第二附属医院就诊的 105 例新发 LAA 型缺血性卒中患者作为观察组。纳入标准: (1) 符合缺血性卒中诊断标准; (2) 均经临床、CT 及 MRI 扫描证实, 且经颈动脉 B 超+头颅磁共振血管造影、头+颈部 CT 血管造影或脑数字剪影血管造影等证实脑血管的主干或分支 >50% 以上的狭窄或闭塞, 推测源于动脉硬化, 在供血区内发生急性缺血性卒中, 直径 >1.5 cm, TOAST 分型为 LAA 型; (3) 对多态性位点基因型检测知情同意。排除标准: 器官功能不全、风湿免疫性疾病、感染性疾病。观察组中男 65 例、女 40 例, 年龄 40~75 岁, 平均 (63.18±12.97) 岁; 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health stroke scale, NIHSS) 评分 4~40 分, 平均 (11.79±7.51) 分; 有吸烟史 36 例, 饮酒史 26 例, 糖尿病史 46 例, 高血

压史 86 例。选取同期本院性别、年龄相匹配的 103 例体检者作为对照组, 排除脑血管病、风湿免疫性疾病及近 2 周内发生过炎性病变的人群。对照组中男 52 例、女 51 例, 年龄 45~72 岁, 平均 (61.24±11.04) 岁; 有吸烟史 23 例, 饮酒史 20 例, 糖尿病史 26 例, 高血压史 66 例。本研究通过新疆医科大学第二附属医院伦理委员会批准 (审批号: 20211012-22C)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料采集

通过问诊和体格检查收集两组临床资料, 包括高血压史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史。采集研究对象晨起 3 mL 空腹外周血, 检测发病 48 h 内血清相关指标, 如 CRP、IL-6、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、单核细胞与高密度脂蛋白-胆固醇比值 (monocyte to high density lipoprotein-cholesterol ratio, MHR)、血小板与淋巴细胞比值 (platelet to lymphocyte ratio, PLR)、D-二聚体、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、总胆固醇。

1.2.2 PLCL2 基因多态性测定

临床采集的外周血标本 2 mL, 以乙二胺四乙酸抗凝, 用磁珠法全血 DNA 提取试剂盒 (中科拜尔) 提取 DNA 放置于 -80℃ 保存。基于飞行质谱的分型技术针对 PLCL2 的 rs4535211、rs75885714、rs7653834 SNP 位点多态性进行分析, 引物序列见表 1。

1.2.3 rs7653834 位点遗传模型比较

PLCL2 基因 rs7653834 位点, T 是野生型基因、C 是突变型基因。共显性模型指两个等位基因在同一基因座上都能有效表达, 导致两种表型特征在同一个体中同时显现, rs7653834 位点共显性模型为 C/C vs. T/T 和 C/T vs. T/T。显性模型指一个显性等位基因如何在表型中掩盖另一个隐性等位基因的表现, 具有显性等位基因的个体会表现出显性性状, 而具有两个隐性等位基因的个体则表现出隐性性状, rs7653834 位点显性模型为 C/T+C/C vs. T/T。超显性模型指两个不同的等位基因在同一基因座上的组合产生的表型优于任何一个单独的等位基因所产生的表型, 在超显性中, 杂合子个体比两个纯合子个体具有更强的适应性和/或更明显的表型特征, rs7653834 位点超显性模型为 T/T+C/C vs. T/C。隐性模型指只有当个体携带两个隐性等位基因时, 隐性性状才会表现出来, 在这种模型中, 显性等位基因的存在会掩盖隐性

等位基因的效果,rs7653834 位点隐性模型为 T/T+T/C *vs.* C/C。加性模型指不同等位基因的效果可以简单相加,以预测杂合子个体的表型,在这种模型中,每个等位基因对表型的贡献是固定的,且可以预测。

表 1 PLCL2 基因多态性位点引物和 PCR 序列

位点	引物名称	PCR 引物序列(5′-3′)
rs4535211	2nd-PCR _P	ACG TTG GAT GTA CAC AAA CCC CAT CCT CTC
	1st-PCR _P	ACG TTG GAT GTG GGA TGG GAT AAG GAT GTC
	UEP_SEQ	TTT TCT AAG CTA CAT TAA TGA TAT G
rs75885714	2nd-PCR _P	ACG TTG GAT GAG CAA CAC ACA ATC AAG GCG
	1st-PCR _P	ACG TTG GAT GTG AGG TGG TGA ATT GTT TGC
	UEP_SEQ	CGT TAA ACT TCA GTT CCT T
rs7653834	2nd-PCR _P	ACG TTG GAT GTT AGA TGG CTC CCA CCT TAG
	1st-PCR _P	ACG TTG GAT GAA AAA GGT TCG CTC CAA CTC
	UEP_SEQ	CAT GTC AGC ATC CAG TA

1.3 统计学处理

用 Haploview 软件进行 SNP Hardy-Weinberg 平衡检验,采用 SPSS27.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用独立样本 *t* 检验或方差分析;不符合正态分布的计量资料以 *M* (*Q*₁,*Q*₃)表示,比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异

有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组实验室指标比较

与对照组比较,观察组 CRP、IL-6、NLR、MHR、PLR、D-二聚体水平更高,HDL-C 水平更低,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 两组实验室指标比较

项目	观察组(<i>n</i> =105)	对照组(<i>n</i> =103)	<i>Z/t</i>	<i>P</i>
CRP[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),mg/L]	11.12(5.13,21.37)	2.63(2.00,3.21)	10.34	<0.01
IL-6[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),ng/L]	9.79(5.53,22.45)	3.99(2.74,5.55)	7.97	<0.01
NLR[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	3.36(2.01,5.69)	1.75(1.27,2.51)	6.07	<0.01
MHR[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	0.49(0.36,0.67)	0.33(0.24,0.43)	5.46	<0.01
PLR[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	161.48(106.77,207.75)	116.13(94.27,158.38)	2.83	<0.01
D-二聚体[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),mg/L]	0.77(0.34,1.61)	0.36(0.20,0.50)	5.35	<0.01
Hcy[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),mol/L]	13.32(9.80,17.59)	12.00(9.69,14.20)	1.95	0.05
甘油三酯[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),mmol/L]	1.26(0.97,1.80)	1.27(0.93,1.64)	−0.60	0.55
HDL-C[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),mmol/L]	0.98(0.85,1.15)	1.20(1.04,1.39)	−5.65	<0.01
LDL-C[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),mmol/L]	2.38(1.70,3.21)	2.84(2.28,3.06)	−0.32	0.75
总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.94±1.11	4.17±1.08	−1.48	0.14

2.2 两组 rs4535211、rs75885714、rs7653834 位点基因型分布情况比较

rs4535211、rs75885714、rs7653834 位点基因型分布均符合 SNP Hardy-Weinberg 遗传平衡定律(*P*>0.05),群体具有代表性。rs4535211 位点基因型为 A/A、A/G、G/G,两组比较差异无统计学意义(*P*>0.05);rs75885714 位点为 A/A、A/C、C/C,两组比较差异无统计学意义(*P*>0.05);rs7653834 位点为 C/C、C/T、T/T,两组比较差异有统计学意义(*P*<

0.05),见表 3。

2.3 rs7653834 位点不同基因型实验室指标比较

C/C、T/C、T/T 基因型 NLR、PLR 水平比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

2.4 不同遗传模型分析两组 rs7653834 位点基因型分布情况

共显性模型、显性模型、超显性模型分析结果显示,两组 rs7653834 位点基因型比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 5。

表 3 两组 rs4535211、rs75885714、rs7653834 位点基因型分布情况比较[$n/n(\%)$]

位点	观察组(<i>n</i> = 105)	对照组(<i>n</i> = 103)	χ^2	<i>P</i>
rs4535211 ^a				
A/A	20/104(0.19)	13/103(0.13)	2.73	0.26
A/G	43/104(0.41)	53/103(0.51)		
G/G	41/104(0.39)	37/103(0.36)		
G	125/208(0.60)	127/206(0.62)		
A	83/208(0.40)	79/206(0.38)	0.11	0.75
rs75885714 ^b				
A/A	88/104(0.85)	90/100(0.90)	3.97	0.14
A/C	15/104(0.14)	7/100(0.07)		
C/C	1/104(0.01)	3/100(0.03)		
A	191/208(0.92)	187/200(0.94)	0.42	0.52
C	17/208(0.08)	13/200(0.06)		
rs7653834				
C/C	30/105(0.29)	24/103(0.23)	7.40	0.03
T/C	39/105(0.37)	57/103(0.55)		
T/T	36/105(0.34)	22/103(0.21)		
C	99/210(0.47)	105/206(0.51)	0.61	0.44
T	111/210(0.53)	101/206(0.49)		

^a:rs4535211 位点中观察组 1 例检测失败;^b:rs75885714 位点中观察组 1 例、对照组 3 例检测失败。

表 4 rs7653834 位点不同基因型实验室指标比较

项目	C/C($n=30$)	T/C($n=39$)	T/T($n=36$)	Z/F	P
CRP[$M(Q_1,Q_3)$,mg/L]	12.01(6.10,18.92)	8.41(4.30,22.70)	11.60(5.67,22.70)	0.89	0.64
IL-6[$M(Q_1,Q_3)$,ng/L]	7.90(5.36,25.42)	9.26(6.10,21.09)	12.57(7.00,31.95)	0.95	0.62
NLR[$M(Q_1,Q_3)$]	3.73(2.66,6.44)	2.53(1.58,5.09)	3.76(2.33,8.72)	7.98	0.02
MHR[$M(Q_1,Q_3)$]	0.47(0.29,0.71)	0.51(0.37,0.69)	0.48(0.36,0.61)	0.61	0.74
PLR[$M(Q_1,Q_3)$]	169.03(109.92,213.38)	120.77(88.86,163.81)	182.20(119.64,226.04)	7.37	0.03
D-二聚体[$M(Q_1,Q_3)$,mg/L]	0.63(0.33,1.23)	0.54(0.26,1.96)	1.00(0.53,1.56)	2.50	0.29
Hcy[$M(Q_1,Q_3)$,mol/L]	12.90(8.54,16.93)	14.60(11.70,17.37)	11.20(7.70,18.60)	3.61	0.16
甘油三酯[$M(Q_1,Q_3)$,mmol/L]	1.23(1.05,1.84)	1.26(0.81,1.65)	1.32(1.01,1.76)	0.36	0.84
HDL-C[$M(Q_1,Q_3)$,mmol/L]	1.01(0.90,1.21)	0.96(0.85,1.13)	1.00(0.82,1.14)	1.53	0.47
LDL-C[$M(Q_1,Q_3)$,mmol/L]	2.52(1.91,3.14)	2.66(1.71,3.27)	2.70(2.25,3.45)	1.63	0.44
总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.08 $\pm$ 1.30	3.76 $\pm$ 1.09	3.99 $\pm$ 0.95	0.77	0.47

表 5 不同遗传模型分析两组 rs7653834 位点基因型分布情况[$n(\%)$]

遗传模型	观察组($n=105$)	对照组($n=103$)	OR(95%CI)	P
共显性模型				0.02
T/T	36(34.3)	22(21.4)	1.00	0.03
T/C	39(37.1)	57(55.3)	0.42(0.21~0.82)	
C/C	30(28.6)	24(23.3)	0.76(0.36~1.62)	
显性模型				0.39
T/T	36(34.3)	22(21.4)	1.00	
T/C-C/C	69(65.7)	81(78.6)	0.52(0.28~0.97)	
隐性模型				

续表 5 不同遗传模型分析两组 rs7653834 位点基因型分布情况[$n(\%)$]

遗传模型	观察组($n=105$)	对照组($n=103$)	OR(95%CI)	P
T/T-T/C	75(71.4)	79(76.7)	1.00	<0.01
C/C	30(28.6)	24(23.3)	1.32(0.71~2.45)	
超显性模型				
T/T-C/C	66(62.9)	46(44.7)	1.00	0.45
T/C	39(37.1)	57(55.3)	0.48(0.27~0.83)	
加性模型			0.87(0.60~1.26)	

3 讨 论

LAA 型缺血性卒中是由于大动脉粥样斑块破裂

或血栓形成导致脑血管阻塞的一种急性脑血管疾病,具有高的死亡率及致残率^[9]。PLCL2 基因位于染色体 3p24.3 上,是一个编码磷酸酯酰胆碱亲和酶的基因,属于磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)家族,它们在多种生物过程中发挥作用,包括信号转导、细胞生长、分化和细胞功能调控^[10-11]。既往研究发现,可能在免疫系统中发挥功能,与急性心肌梗死、急性缺血性卒中、代谢综合征、类风湿关节炎、心力衰竭等疾病的发生、发展有关^[6,10-14],参与脂肪细胞胰岛素传导^[15]。本研究发现,LAA 型缺血性卒中患者 CRP 水平明显升高,这与既往研究^[16]结果一致,CRP 可能参与了 LAA 型缺血性卒中患者体内炎症反应,促进了疾病的进展^[17]。MHR 作为一项新发现的炎症相关指标,现是心血管疾病的预后标志物,高水平 MHR 是缺血性卒中患者 30 天死亡率的独立预测因子^[18]。NLR、PLR 是近年来提出的复合型炎症指标^[19-21],可以综合反映机体的炎症反应情况,国内外大量研究证实 NLR 和 PLR 与缺血性卒中的结局相关^[22-24]。PLCL2 基因可以调控炎症因子的合成和分泌,并参与急性缺血性卒中的组织损伤,在其发病和预后中发挥重要作用^[25]。本研究观察组 CRP、IL-6、NLR、MHR、PLR、D-二聚体水平均高于对照组,提示 LAA 型缺血性卒中患者在发病 48 h 内发生多环节、多因素、多机制的炎症恶性级联过程。卒中发生后,患者血脑屏障被破坏,炎症细胞如中性粒细胞、巨噬细胞侵入缺血脑组织后,将激活和产生细胞因子和黏附分子,最终引发炎症“瀑布”造成脑组织损伤,并引起外周血中炎症指标升高^[26]。

HUANG 等^[6]研究发现,PLCL2 基因 SNP 可能与 LAA 型缺血性卒中的发病风险相关,通过对大样本量数据进行基因分型和疾病诊断,发现 PLCL2 基因 rs4685423 位点与 CC 基因型人群相比,携带 AA 基因型、CA 基因型的人群 LAA 型缺血性卒中发生风险降低。PLCL2 基因的 SNP 变异与 LAA 型缺血性卒中发病率明显相关,可能激活炎症和免疫过程中的靶点,从而导致动脉粥样硬化的发展和脑梗的发生^[7,25]。HIROKAWA 等^[27]在针对日本人群的一项研究报道了 PLCL2 基因 rs4618210 位点可能与心肌梗死和冠状动脉疾病有关。HUANG 等^[7]发现,PLCL2 基因 rs4618210 位点可能与中国汉族人群代谢综合征、缺血性卒中及 LAA 型缺血性卒中的有关。而本研究发现,两组 PLCL2 基因 rs4535211、rs75885714 位点基因型及等位基因频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组 rs7653834 位点基因型分布频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。基于基因遗传模型分析结果发现,共显性模型、显性模型、超显性模型的两组 rs7653834 位点基因型比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。通过对 rs7653834 位点不同基因型实验室检查指标的比较发现,T/C 基因型

NLR、PLR 水平低于 C/C、T/T 基因型,差异有统计学意义($P<0.05$),考虑纯合子型患者的机体的炎症水平高于杂合子 T/C 患者机体的炎症反应水平。因此,PLCL2 基因 rs7653834 位点可能与 LAA 型缺血性卒中存在一定关联。然而,由于目前关于 PLCL2 基因多态性与 LAA 型缺血性卒中的关联研究仍然较少,因此尚需更多研究来进一步探讨其潜在机制。

综上所述,本研究在探讨 LAA 型缺血性卒中的相关因素和 PLCL2 基因多态性方面取得了一定的成果,但仍有在一些局限性,目前对于 PLCL2 基因多态性与 LAA 型缺血性卒中之间的关联报道有限,虽然基因可能对疾病风险有一定影响,但疾病的发生、发展是一个复杂的过程,涉及多个遗传和环境因素。未来开展基础实验探索与 PLCL2 基因相关的调控机制和信号通路,以揭示其在 LAA 型缺血性卒中发病过程中的作用。

参考文献

- [1] HERPICH F, RINCON F. Management of acute ischemic stroke[J]. Crit Care Med, 2020, 48(11):1654-1663.
- [2] WALTER K. What is acute ischemic stroke? [J]. JAMA, 2022, 327(9):885.
- [3] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2020》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(3):209-218.
- [4] ROSÁRIO M, FONSECA A C. Update on biomarkers associated with large-artery atherosclerosis stroke [J]. Biomolecules, 2023, 13 (8): 1251.
- [5] CHATURVEDI S. Diagnosis and management of large artery atherosclerosis[J]. Continuum, 2023, 29(2):486-500.
- [6] HUANG X, ZHU Z, CHEN Y, et al. Two novel SNPs in the PLCL2 gene associated with large artery atherosclerotic stroke identified by fine-mapping[J]. J Mol Neurosci, 2020, 70(4):496-503.
- [7] HUANG X, YE Q, ZHANG Y, et al. Fine-mapping of the PLCL2 gene identifies candidate variants associated with ischaemic stroke risk in metabolic syndrome patients[J]. Front Neurol, 2022, 12:743169.
- [8] PEAHEY M C, WU S P, LI R, et al. Progesterone receptor isoform B regulates the Oxt-Plcl2-Trpc3 pathway to suppress uterine contractility[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(11):e2011643118.

- [9] SHI Y, GUO L, CHEN Y, et al. Risk factors for ischemic stroke: differences between cerebral small vessel and large artery atherosclerosis aetiologies[J]. *Folia Neuropathol*, 2021, 59(4): 378-385.
- [10] WANG M, WU J, LEI S, et al. Genome-wide identification of RNA modification-related single nucleotide polymorphisms associated with rheumatoid arthritis[J]. *BMC Genomics*, 2023, 24(1):153.
- [11] YANG X, TANG W, HE Y, et al. A novel fatty-acid metabolism-based classification for triple negative breast cancer[J]. *Aging*, 2023, 15(4):1177-1198.
- [12] SUN D, RICHARD M, MUSANI S, et al. Multi-ancestry genome-wide association study accounting for gene-psychosocial factor interactions identifies novel loci for blood pressure traits[J]. *HGG Adv*, 2021, 2(1):100013.
- [13] 黄卓, 曾振宇, 李佳, 等. 心力衰竭患者 Circ-PALLD 的高表达受转录因子 GATA4 的转录调控[J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(8):1371-1378.
- [14] 魏建刚, 汪毅明, 孙薇, 等. 急性缺血性卒中合并血脂代谢异常患者 ApoB100、LDLR、PCSK-9 的表达及其与神经功能缺损程度的关系[J]. *重庆医学*, 2023, 52(10):1494-1499.
- [15] GAO J, MIZOKAMI A, TAKEUCHI H, et al. Phospholipase C-related but catalytically inactive protein acts as a positive regulator of insulin signalling in adipocytes[J]. *J Cell Sci*, 2022, 135(1):jcs258584.
- [16] MARKOZANNES G, KOUTSIOUMPA C, CIVIDINI S, et al. Global assessment of C-reactive protein and health-related outcomes: an umbrella review of evidence from observational studies and Mendelian randomization studies[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(1):11-36.
- [17] 马晓伟, 冯文霞, 王立哲, 等. 急性脑梗死不同分型病人血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 及 MMP-9 水平变化[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(15):2870-2873.
- [18] 易晓净, 郑开明, 王红胜, 等. NLR 联合 MPV 预测老年急性缺血性脑卒中病人静脉溶栓治疗预后的临床价值[J]. *实用老年医学*, 2023, 37(3): 274-277.
- [19] 王诺, 邓本强, 陈蕾, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对卒中预警综合征患者预后的预测价值[J]. *海军军医大学学报*, 2023, 34(3):1-6.
- [20] BILIK M, OYLUMLU M, OYLUMLU M, et al. Novel predictor of pulmonary arterial hypertension: monocyte to HDL cholesterol ratio[J]. *Medicine*, 2022, 101(34):e29973.
- [21] LI Y, ZHANG M, XUE M, et al. Elevated monocyte-to-HDL cholesterol ratio predicts post-stroke depression[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13:902022.
- [22] CHEN C, GU L, CHEN L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as potential predictors of prognosis in acute ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2021, 11:525621.
- [23] RONG J, GU N, TIAN H, et al. Association of the monocytes to high-density lipoprotein cholesterol ratio with in-stent neoatherosclerosis and plaque vulnerability: an optical coherence tomography study[J]. *Int J Cardiol*, 2024, 396: 131417.
- [24] BELVIRANLI S, OLTULU R, GUNDOGAN A, et al. Evaluation of the systemic inflammation in patients with pterygium: monocyte-to- high-density lipoprotein cholesterol ratio and hematologic indexes of inflammation[J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2021, 28(4):211-215.
- [25] RAMEZANPOUR N N M, AKBARPOUR O R. Association of Rs4618210 A > G variant in PLCL2 gene with myocardial infarction: a case-control study in Iran[J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2020, 12(4):303-306.
- [26] FENG X, YU F, WEI M, et al. The association between neutrophil counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio and stress hyperglycemia in patients with acute ischemic stroke according to stroke etiology[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1117408.
- [27] HIROKAWA M, MORITA H, TAJIMA T, et al. A genome-wide association study identifies PLCL2 and AP3D1-DOT1L-SF3A2 as new susceptibility loci for myocardial infarction in Japanese[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(3):374-380.

(收稿日期:2023-12-28 修回日期:2024-04-11)

(编辑:袁皓伟)