

## 颅内动脉狭窄的遗传学研究进展

姜永程<sup>1</sup>, 徐运<sup>1</sup>, 李敬伟<sup>1,2</sup>

(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院, 2. 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院, 江苏省南京市 210009)

[关键词] 颅内动脉狭窄; 颅内动脉粥样硬化; 斑块炎症; 烟雾病; 中枢神经系统血管炎; 遗传学

[摘要] 随着 CT 血管成像(CTA)、磁共振血管成像(MRA)、数字减影血管造影技术(DSA)等检查普及, 颅内动脉狭窄的检出率提高, 从无症状到头昏等轻微症状, 再到卒中发作, 均可作为颅内动脉狭窄的临床表现。作为一个多病因疾病, 其发病机制复杂, 且缺血性卒中复发率高, 逐渐受到研究者的关注。颅内动脉狭窄的患者存在年龄分布、性别及种族等差异, 提示遗传因素在其中有着重要作用。目前关于颅内动脉狭窄遗传因素方面的研究取得一些进展。

[中图分类号] R743.1

[文献标识码] A

### Advances in genetic study of intracranial arterial stenosis

JIANG Yongcheng<sup>1</sup>, XU Yun<sup>1</sup>, LI Jingwei<sup>1,2</sup>

(1. Affiliated Drum Tower Hospital of Medical School, Nanjing University; 2. Suqian People's Hospital of Nanjing Drum-Tower Hospital Group, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

[KEY WORDS] intracranial arterial stenosis; intracranial atherosclerosis; plaque inflammation; moyamoya disease; central nervous system vasculitis; genetics

[ABSTRACT] With the popularization of CT angiography, magnetic resonance angiography and digital subtraction angiography (DSA), the detection rate of intracranial artery stenosis is improved. Intracranial artery stenosis causes a diversity of clinical manifestation. For example, asymptomatic, dizziness and stroke and so on. As a multi-etiological disease, its pathogenesis is complex, and the recurrence rate of ischemic stroke is high. Intracranial artery stenosis have different distribution in age, sex and race. This may suggest that genetic factors play an important role. At present, some progress has been made in genetic factors of intracranial artery stenosis.

颅内动脉狭窄(intracranial arterial stenosis, IAS)是中国人缺血性脑卒中的最常见原因, 其中最常见病因为颅内动脉粥样硬化(intracranial atherosclerotic, ICAS), 此外, 烟雾病或烟雾综合征、血管炎等疾病均可出现颅内动脉狭窄表现。颅内动脉狭窄发生机制仍不清楚, 目前治疗主要停留在针对高危因素的二级预防和症状性狭窄的血管内治疗等阶段。遗传因素的研究对于其发病机制的深入理解将会有重要意义。全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)发现多种与颅内动脉狭窄相关的单核苷酸多态性

(singlenucleotide polymorphisms, SNP), 这为进一步研究颅内动脉狭窄的发生机制提供思路。本文从颅内动脉狭窄相关的常见疾病方面汇报其遗传学方面的进展。

### 1 颅内动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是指在多种危险因素下, 血管内膜结构或功能受损, 导致通透性发生改变, 血脂异常沉积到血管壁, 伴炎性细胞浸润为主要特征的渐进性病理过程, 是多基因和环

[收稿日期] 2017-12-27

[修回日期] 2018-04-28

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81571134、81200896); 六大人才高峰 D 类资助项目(2015-WSN-084); 2015 年度“江苏省博士后科研资助计划”资助项目(1501077A)

[作者简介] 姜永程, 硕士研究生, 住院医师, 主要研究方向为脂联素抑制颅内动脉粥样硬化斑块形成及机制研究, E-mail 为 2410107773@qq.com。通信作者李敬伟, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事脑血管病诊治, 尤其是缺血性脑血管病的介入治疗以及影像学指导下的急诊再灌注治疗, E-mail 为 ljw323@yeah.net。

境因素共同作用的结果<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化作为系统性疾病,与多种因素密切相关,Morrison等<sup>[2]</sup>人尝试从基因多态性角度发现与颅内动脉粥样硬化关系密切的易感基因,却发现与冠心病相关的51种单核苷酸多态性(SNP)中,仅有丝氨酸蛋白酶抑制蛋白A家族9(*serpin family A member 9, SERPINA9*)一种与黑人和白人脑梗死有关,三种SNP与白人脑梗死有关,两种SNP与黑人脑梗死有关。这项研究纳入的495例脑梗死患者中有407例存在脑血栓形成,同时排除冠心病史等,虽然没有涉及颅内动脉粥样硬化具体情况,但提示遗传易感性在种族相关心、脑血管粥样硬化中的差异。有助于解释有些人易发生冠心病,而有些人倾向于脑动脉粥样硬化。更有研究表明载脂蛋白E-S4(*apolipoprotein E-S4, ApoE-S4*)等位基因是颅外动脉狭窄的独立危险因素,与颅内动脉狭窄无明显相关<sup>[3]</sup>,引起了研究者对代谢相关易感基因与动脉粥样硬化血管选择性的关注。炎症活动及代谢紊乱在动脉粥样硬化过程中起到重要作用,与炎症及代谢相关的分子及信号通路在ICAS发生过程中起着级联放大效应,因此,成为当前的研究热点。

### 1.1 与斑块炎症活动相关的基因多态性

慢性炎症反应在As中起到重要作用,贯穿于As的启动及发生发展过程,也在脑缺血复杂病理变化的基因组、分子、细胞水平起到重要的级联作用。在粥样硬化建模中,通过髓系细胞激活的天然免疫系统有助于动脉粥样硬化的发生、发展和并发症,Joffre等<sup>[4]</sup>人的研究表明,髓系细胞触发受体(*triggering receptor expressed on myeloid cells, TREM-1*) (表1)在巨噬细胞脂反应中有着重要作用,是凋亡受体的一个重要上游信号,TREM-1在人类动脉硬化斑块中表达,尤其集中在富脂质区;他们提出TREM-1通过协调及活化脂肪酸移位酶(*fatty acid translocase, FAT/CD36*)和Toll样受体4(*toll-like receptor, TLR4*)促进单核巨噬细胞调节炎症反应和泡沫细胞形成,阻断TREM-1信号可能是一个动脉粥样硬化治疗的新途径。TLR4作为炎症介导因子与As有密切关系,Xu等<sup>[5]</sup>人研究表明在中国北方汉族人群中,TLR4的三个单核苷酸多态性位点(SNP)中2个基因位点(*rs1927911, rs2149356*) (表1)与大动脉粥样硬化性脑卒中有关,但未提示TLR4基因多态性与ICAS的血管床选择性相关。而RadioProtective 105 (RP105) (表1)作为一个与TLR4结构同源和TLR4信号通路的重要调节因子,

Wezel等<sup>[6]</sup>人研究表明RP105缺乏通过下调CCR2干扰单核细胞迁移减缓早期动脉粥样硬化斑块进展并减少破损处巨噬细胞数量。E选择素(CD62E) (表1)主要表达于活化的内皮细胞,介导白细胞与内皮细胞的起始黏附,触发一系列炎症反应导致As发生,但其与ICAS关系不明确。Sitara等<sup>[7]</sup>人在Andhra Pradesh的人群中研究发现CD62E的S128R多态性与ICAS相关,AC基因型比AA基因型更易出现缺血性卒中。有研究表明,肿瘤坏死因子超家族4(*tumor necrosis factor superfamily 4, TNFSF4*, 也作OX-40L)与肿瘤坏死因子受体超家族4(*Tumor necrosis factor receptor superfamily 4, TNFRSF4*, 也作OX-40)与As及相关疾病易感性相关,Huang等<sup>[8]</sup>人研究结果提示汉族人群中TNFSF4/TNFRSF4的SNP与动脉粥样硬化性脑卒中无明显统计学差异。

### 1.2 与代谢相关的基因多态性

研究表明许多危险因素参与到颅内动脉粥样硬化发生发展过程中,从年龄、性别、种族及基因多态性等不可控因素,到高血压、高血脂及糖尿病等可控因素,其中基因多态性在血脂代谢、血压中起到一定作用<sup>[9]</sup>。

1.2.1 与脂质代谢相关的基因多态性 低密度脂蛋白血管壁沉积及氧化过程是动脉粥样硬化起始的重要环节,高密度脂蛋白逆转运胆固醇,降低血清低密度脂蛋白水平,在一定程度上限制动脉粥样硬化发生发展。

同种异体炎症因子1(*allograft inflammatory factor 1, AIF1*) (表1),编码一种与肌动蛋白和钙结合的蛋白质,可促进巨噬细胞活化和血管平滑肌细胞及T淋巴细胞的增殖。有研究表明,AIF1过表达促进巨噬细胞摄入ox-LDL并加速泡沫细胞形成,与动脉粥样硬化形成密切相关<sup>[10]</sup>。ATP结合盒转运体G1(*ATP binding cassette transporters G1, ABCG1*) (表1)参与巨噬细胞胆固醇和磷脂转运,并可能调节其他细胞类型的细胞脂稳态。逆向转运胆固醇从巨噬细胞中流出,减缓泡沫细胞形成,载脂蛋白A1参与此过程,但载脂蛋白A1羧基末端185-243缺失会减少ABCG1介导的胆固醇流出<sup>[11]</sup>。此外,ATP结合盒转运体A1(*ATP binding cassette transporters A1, ABCA1*) (表1)参与调控HDL的合成,HDL作用B型I类清道夫受体(*scavenger receptor class B type I, SR-B I*)调节胆固醇酯从HDL分子到细胞的选择性转运,蒋波等<sup>[12]</sup>综述了多种microRNA对ABCA1和SR-B I参与的胆固醇逆向转运的调控。

固醇调节元件结合转录因子 (sterol regulatory element binding transcription factor 1, SREBF1) (表 1) 存在于低密度脂蛋白受体及固醇生物合成基因的启动子序列中, 编码一种转录因子结合固醇调节元件, 其表达与 HDL 直接相关<sup>[13]</sup>。有研究表明, 卵磷脂胆固醇脂酰基转移酶 (lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT) 基因 rs2292318 位点携带 GG 基因型比携带 A 等位基因的患者血清 HDL 水平更高, 血浆胆固醇酯转移蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 基因 rs708272 位点携带 A 等位基因比携带 G 等位基因的患者血清 HDL2a、HDL3a 水平更高<sup>[14]</sup>。载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) (表 1) 是一种参与脂蛋白的转化与代谢过程的多态性蛋白, 巨噬细胞分泌 ApoE 促进胆固醇外流, 抑制向泡沫细胞转化, 在 Wei 等人<sup>[15]</sup> 动脉粥样硬化小鼠建模中, 部分结扎颈动脉会诱导 ApoE 缺陷小鼠形成脂质和巨噬细胞斑块, 而野生型则颈内动脉内膜增生, 提示 ApoE 基因缺陷更易形成高脂血症并发展成粥样斑块。脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid binding protein 4, FABP4) (表 1) 被认为是心血管疾病的一个重要调节器, 包括脂毒性巨噬细胞内质网应激, FABP4 基因的一个功能多态性 (rs77878271) 可下调 FABP4 的表达, Saksi 等人<sup>[16]</sup> 研究表明 FABP4 rs77878271 会影响血清总胆固醇水平和心血管疾病的风险, FABP4 在动脉粥样硬化斑块中的低表达可能是通过调节内质网应激促进斑块稳定, 减少凋亡和炎症的脂肪负担。这种多态性降低总体炎症及脂肪负担, 对颅内外动脉粥样硬化斑块有积极影响。有研究表明, 载脂蛋白 A5 (apolipoprotein A5, ApoA5) 基因、枯草溶菌素转换酶 9 (withered lysozyme converting enzyme 9, PCSK9) 基因和低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 基因 (表 1) 突变导致高甘油三酯血症及高胆固醇血症<sup>[17]</sup>, 杨青报道了中国首例家族性高胆固醇血症患者 LDLR 基因第九外显子上游第 1187-10 位碱基 G 突变为 A<sup>[18]</sup>。

**1.2.2 脂联素基因多态性** 脂联素 (adiponectin, APN, 又作 ADIPOQ) (表 1) 作为一种在脂肪组织中大量表达细胞因子, 是代谢综合征最重要的危险因素和最显著的炎症标志物, 与胰岛素抵抗、2 型糖尿病及代谢综合征密切相关。研究表明颅内动脉粥样硬化卒中相对其他卒中亚型与脂联素低水平关系更密切, 且颅内动脉粥样硬化严重患者脂联素水平更低。提示脂联素低水平导致的代谢紊乱是增加 ICAS 发生的高危风险因素之一。欧洲多中心研

究表明脂联素基因 rs16861194 位点的 GG 基因型和 rs17300539 位点的 GG 基因型与脂联素水平减少有关, 而且 rs266729 的 SNP 与脂联素浓度低也密切相关<sup>[19]</sup>, Cui 等<sup>[20]</sup> 研究表明在汉族人群中脂联素基因 SNP 与 ICAS 风险增加密切相关。C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (C1q tumor necrosis factor related protein 9, CTRP9) (表 1) 是一种新发现的与脂联素高度同源的脂肪细胞因子, 其对机体具有正性作用, 在调节代谢、改善内皮功能等方面发挥重要作用。Li 等人<sup>[21]</sup> 实验发现 CTRP9 通过减少巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 等炎症因子增强 ApoE 敲除小鼠斑块的稳定性。

**1.2.3 与高血压相关的基因多态性** 与高血压相关的易感基因同样促进 ICAS 发生发展, Jayantee 等<sup>[22]</sup> 研究表明, 血管紧张素转化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 的 DD 基因型、D 等位基因和内皮蛋白 1 (adducin1, ADD1) 的 W 等位基因与磁共振血管成像 (magnetic resonance angiography, MRA) 血管异常所致缺血性卒中有关, 在颅内和颅外动脉 MRA 血管异常患者中 ACE 与 ADD1 基因多态性无差异。然而 Sahara 等<sup>[23]</sup> 人的研究表明 ACE2 (表 1) 缺乏会促进与血管紧张素 II (angiotensin, Ang II) 介导的血管炎症和 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路激活相关的血管疾病, 如动脉粥样硬化的发展及动脉新生内膜形成, 这些提示 ACE2 对血管有保护作用。

**1.2.4 与高半胱氨酸血症相关的基因多态性** 亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) (表 1) 参与同型半胱氨酸代谢及 DNA 甲基化等过程, Mao 等<sup>[24]</sup> 研究表明 MTHFR 基因 C677T 位点多态性与同型半胱氨酸水平升高有关, 且 MTHFR 基因 C667T 位点 C/T、T/T 基因型及 T 等位基因增加大动脉粥样硬化风险。

## 2 烟雾病与烟雾综合征

烟雾病 (moyamoya disease, MMD) 是颈内动脉虹吸部及大脑前动脉、大脑中动脉起始部严重狭窄或闭塞, 软脑膜动脉、穿通动脉等小血管代偿增生形成脑底异常血管网为特征的一种脑血管病。烟雾综合征 (moyamoya syndromes, MMS) 是指合并其他神经系统或非神经系统疾病并伴有烟雾样血管的一组疾病。研究进一步指出在特征性烟雾状血

管形成的患者中,伴随已知的相关疾病状态(如头颈部放射治疗史、唐氏综合症、神经纤维瘤病1型等)可认为是MMS,揭示遗传性疾病与之密切相关。烟雾病的发病机制复杂,目前流行病学调查表明MMD具有明显的地域差异和有家族聚集性。一些家系研究报告结果显示常染色体显性遗传,但不完全显性较多。这些提示遗传学因素在MMD与MMS的发生中起着重要作用,尤其是家族性MMD或MMS。

全基因连锁研究发现3p24-26、6q25、8q23、10q23.31、12p12、17q25等数个基因位点与家族性烟雾病相关,进一步研究发现其中位于17q25区域的指蛋白213(ring finger protein 213, RNF213)基因(表1)是东亚人群MMD发生最相关的易感基因<sup>[25]</sup>。在日本人群研究中发现,RNF213基因的

p.R4810K(c.14576G>A)突变可见于95%的家族性MMD,80%的散发性MMD及1.8%正常人<sup>[26]</sup>。有研究表明纯合子c.14576G>A突变与MMD低龄化、缺血程度及大脑前动脉闭塞有关,且双侧病变可能与单侧MMD患者RNF213的风险等位基因数目有关<sup>[27]</sup>。全基因组miRNA分析提示MMD患者血浆中与RNF213和BRCC3相关的miRNA水平上升<sup>[28]</sup>。

此外,一些研究也发现了p.R4810K之外的RNF213突变位点,如rs148731719、rs397514563,这两种突变倾向于不同的MMD临床表现,研究表明RNF213的p.R4810K突变与缺血性改变相关,而非p.R4810K突变,尤其是A4399T位点与出血性改变相关<sup>[29]</sup>。

表1. 文中与颅内动脉狭窄相关的易感基因及其生物功能

Table 1. Predisposing genes association with intracranial artery stenosis and their biologic function in the review

易感基因名称	生物功能	易感基因名称	生物功能
TREM-1	促进单核/巨噬细胞调节炎症反应和泡沫细胞形成	FABP4(rs77878271)	降低炎症及脂肪负担,稳定斑块
TLR4(rs1927911、rs2149356)	参与AS炎症反应	ApoA5	与高甘油三酯血症和高脂蛋白血症5型有关
RP105	参与单核细胞迁移	PCSK9、LDLR	与常染色体显性遗传家族性高胆固醇血症有关
CD62E	介导白细胞与内皮细胞的起始黏附	APN(rs16861194、rs17300539)	与血清低APN水平有关
AIF1	促进巨噬细胞活化和血管平滑肌细胞增殖	CTRP9	参与内皮功能调节,减轻炎症反应
ABCG1	逆向转运胆固醇流出巨噬细胞	ACE2	Ang II介导的炎症反应与JNK信号通路
ABCA1	与家族性高密度脂蛋白缺乏有关	MTHFR(C677T)	与高同型半胱氨酸血症有关
SREBF1	参与HDL合成	RNF213	与烟雾病有关
ApoE	参与巨噬细胞外排胆固醇,减缓泡沫细胞形成	ADA2	与血管炎有关

### 3 中枢神经系统血管炎

血管炎是以血管壁炎症为特征的异质性疾病,可以作为多种疾病的结果,也可作为病因未知的单独疾病出现,原发性中枢系统动脉炎(primary central nervous system arteritis, PACNS)和累及颅内动脉的巨细胞动脉炎(giant cell arteritis, GCA)、Takayasu's Arteritis(TA)等系统性动脉炎患者均可出现短暂性脑缺血发作(TIA)、卒中症状。Jaechun Hwang等<sup>[30]</sup>回顾研究190例Takayasu动脉炎患者,有21例发生缺血性卒中(平均年龄39.9岁),其中11例经MRA证实存在颅内动脉狭窄。

目前关于颅内动脉炎导致血管狭窄的机制仍不清楚。而血管炎多系统受累的表现提示遗传基因异常可能参与疾病发生,一项对多系统血管炎患者及其父母的基因序列研究发现腺苷脱氨酶2(adenosine deaminase 2, ADA2)基因(表1)突变与系统性血管炎及早年复发性卒中相关<sup>[31]</sup>。基于巨细胞动脉炎(GCA)的GAWS研究表明人淋巴细胞抗原II(human lymphocyte antigen class HLA, class II)是明显关联区域,纤溶酶原(plasminogen, PLG)和脯氨酰4-羟化酶亚基 $\alpha 2$ (prolyl 4-hydroxylase subunit alpha 2, P4HA2)是其易感基因<sup>[32]</sup>。Kim等<sup>[33]</sup>人研究发现神经营养因子(NT)及其受体(NTR)参与

GCA 血管重塑过程,神经生长因子(NGF)和脑源性神经营养因子(BDNF)通过结合和 P75NTR 酪氨酸激酶 B 受体分别促进颞动脉血管平滑肌细胞增殖和迁移,在缺血性事件中酪氨酸激酶 B、脑源性神经营养因子表达会更高。内皮素系统蛋白水平的增加提供了有助于缺血事件发生的微环境,在 GCA 患者中内皮素及内皮素转化酶的 mRNA 表达量均下降,在体外 GCA 颞动脉平滑肌细胞的进一步研究发现血小板源生长因子及白细胞介素 1 $\beta$  下调内皮素 mRNA 的表达<sup>[34]</sup>。以上的研究取材来自可活检的颞动脉炎,其在颅内动脉内皮及平滑肌细胞增殖过程的机制仍需进一步研究。

#### 4 其他

脑小血管病(cerebral small vessel disease)是一种累及小动脉(40~200  $\mu\text{m}$ )、微动脉、小静脉及毛细血管的原因不明的病理改变,随着影像学技术发展,逐渐提高了对脑小血管病的认识及确诊率,具有遗传效应的如:伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL)、线粒体脑病伴乳酸中毒和卒中样发作(MELAS)等成为研究的热点。由于 DSA、MRA 影像检查难以发现血管狭窄样改变<sup>[35]</sup>,故在这里不再详述。

#### 5 小结

颅内动脉狭窄作为一种多病因的疾病,与高血压、糖尿病、血脂异常及代谢综合征等因素相关,其发病机制目前仍不清楚,各种危险因素遗传易感性体现种族、个体间。颅内动脉狭窄是缺血性卒中的一个重要危险因素,且症状性颅内动脉狭窄卒中复发率较高,颅内动脉狭窄的风险分层及相应的治疗措施对于卒中预防有重要意义。其遗传方面的研究扩展了对发病机制的认识,为后续相关分子、信号通路及药物干预等研究提供一定的思路,有利于颅内动脉狭窄的评估及个体化治疗。

#### [参考文献]

[1] Pu Y, Lan L, Leng X, et al. Intracranial atherosclerosis: from anatomy to pathophysiology[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12(3): 236-245.  
[2] Morrison AC, Bare LA, Luke MM, et al. Single nucleotide polymorphisms associated with coronary heart disease predict incident ischemic stroke in the atherosclerosis risk

in communities study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 26(4): 420-424.

- [3] Chutineta A, Suwanwela NC, Snaboon T, et al. Association between genetic polymorphisms and sites of cervicocerebral artery atherosclerosis[J]. *J Strokes Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(5): 379-385.  
[4] Joffre J, Potteaux S, Zeboudj L, et al. Genetic and pharmacological inhibition of TREM-1 limits the development of experimental atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(25): 2776-2793.  
[5] Xu X, Na N, Pan X, et al. Association of TLR4 gene polymorphisms with large artery atherosclerotic stroke and vascular bed selectivity of atherosclerotic lesions [J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2014, 31(4): 455-461.  
[6] Wezel A, van der Velden D, Maassen JM, et al. RP105 deficiency attenuates early atherosclerosis via decreased monocyte influx in a CCR2 dependent manner[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(1): 132-139.  
[7] Sitara R, Satrupa D, Rakshith D, et al. Association of E-selectin gene polymorphism (S128R) with ischemic stroke and stroke subtypes[J]. *Inflammation*, 2014, 37(2): 599.  
[8] Huang Q, Yan QD, Tan XL, et al. Absence of association between atherosclerotic cerebral infarction and TNFSF4/TNFRSF4 single nucleotide polymorphisms rs1234313, rs1234314 and rs17568 in a Chinese population[J]. *J Int Med Res*, 2014, 42(2): 436-443.  
[9] Qureshi AI, Feldmann E, Gomez CR, et al. Intracranial atherosclerotic disease- an update[J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(6): 730-738.  
[10] Wang J, Zhao Y, Wang W, et al. Daintain/AIF-1 plays roles in coronary heart disease via affecting the blood composition and promoting macrophage uptake and foam cell formation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(1): 121-126.  
[11] Daniil G, Zannis VI, Chroni A. Effect of apoA-I mutations in the capacity of reconstituted HDL to promote ABCG1-mediated cholesterol efflux [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67993.  
[12] 蒋波, 李丹, 刘亚密, 等. 参与负性调控胆固醇逆向转运的 microRNA [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(3): 321-323.  
[13] Sayols BS, Subirana L, Lluís GC, et al. Identification and validation of seven new loci showing differential DNA methylation related to serum lipid profile: an epigenome-wide approach [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(20): 4556-4565.  
[14] Vargas-Alacon G, Perez-Mendez O, Herrera-Maya G, et al. CETP and LCAT gene polymorphisms are associated with high-density lipoprotein subclasses and acute coronary

- syndrome[J]. *Lipids*, 2018, 53(2): 157-166.
- [15] Wei S, Zhang Y, Su L, et al. Apolipoprotein E-deficient rats develop atherosclerotic plaques in partially ligated carotid arteries [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243 (2): 589-592.
- [16] Saksi J, Ijas P, Mayranpaa M, et al. Low-expression variant of fatty acid-binding protein 4 favors reduced manifestations of atherosclerotic disease and increased plaque stability[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(5): 588-598.
- [17] 狄云海, 洪波. 颅内动脉粥样硬化种族差异的研究进展[J]. *中国脑血管病杂志*, 2016, 13(7): 376-380.
- [18] 杨青, 张亮, 黄新锐, 等. 家族性高胆固醇血症少女 LDL 受体基因突变致严重冠心病及调脂治疗[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(3): 306-209.
- [19] Patel S, Flyvbjerg A, Kozakova M, et al. Variation in the ADIPOQ gene promoter is associated with carotid intima media thickness independent of plasma adiponectin levels in healthy subjects [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29 (3): 386-393.
- [20] Cui M, Zhou SM, Li R, et al. Association of ADIPOQ single nucleotide polymorphisms with the risk of intracranial atherosclerosis [J]. *Int J Neurosci*, 2016, Early Online: 1-6.
- [21] Li J, Zhang P, Li T, et al. CTRP9 enhances carotid plaque stability by reducing pro-inflammatory cytokines in macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(4): 890-895.
- [22] Jayantee K, Usha KM, Bishwanath K, et al. ACE and ADD1 gene in extra and intracranial atherosclerosis in ischaemic stroke [J]. *Neurological Res*, 2013, 35 (4): 429-434.
- [23] Sahara M, Ikutomi M, Morita T, et al. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 promotes the development of atherosclerosis and arterial neointima formation[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(2): 236-246.
- [24] Mao X, Han L. The Relationship of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and ischemic stroke in Chinese Han population[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2018, 48(2): 242-247.
- [25] Bang OY, Fujimura M, Kim SK. The pathophysiology of moyamoya disease: an update [J]. *J Stroke*, 2016, 18 (1): 12-20.
- [26] Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, et al. A genome-wide association study identifies rnf213 as the first moyamoya disease gene[J]. *J Hum Genet*, 2011, 56(1): 34-40.
- [27] Tomohito H, Kenj S, Isao D. Moyamoya disease: a review of clinical research [J]. *Acta Med Okayama*, 2016, 70 (4): 229-236.
- [28] Dai D, Lu Q, Huang Q, et al. Serum miRNA signature in moyamoya disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e102382.
- [29] Wu Z, Jiang H, Zhang L, et al. Molecular analysis of rnf213 gene for moyamoya disease in the chinese han population[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e48179.
- [30] Jaechun Hwang, Suk Jae Kim, Oh Young Bang, et al. Ischemic stroke in Takayasu's arteritis: lesion patterns and possible mechanisms [J]. *J Clin Neuro*, 2012, 8 (2): 109-115.
- [31] Graham SW. Early-Onset Stroke and Vasculopathy associated with mutations in ADA2[J]. *N Eng J Med*, 2014, 370(10): 911-920.
- [32] Carmona FD, Vaglio A, Sarah LM, et al. A genome-wide association study identifies risk alleles in plasminogen and P4HA2 associated with giant cell arteritis[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 100(1): 64-74.
- [33] Kim HL, Alexis R, Elsa M, et al. Neurotrophins are expressed in giant cell arteritis lesions and may contribute to vascular remodeling [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16 (6): 487-497.
- [34] Lozano E, Segarra M, Corbera-Bellalta M, et al. Increased expression of the endothelin system in arterial lesions from patients with giant-cell arteritis: association between elevated plasma endothelin levels and the development of ischaemic events [J]. *An Rheumatic Dis*, 2010, 69(2): 434-442.
- [35] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 689-701.

(此文编辑 许雪梅)