

肿瘤坏死因子- β 基因多态性与大动脉粥样硬化型脑梗死的相关性^{*}刘利宁,李毓新,王晓芳[△]

西安医学院第二附属医院神经内科,陕西西安 710038

摘要:目的 探讨肿瘤坏死因子- β (TNF- β) A252G、C804A 基因多态性与大动脉粥样硬化型(LAA)脑梗死的相关性。方法 选取该院收治的 80 例 LAA 脑梗死患者作为脑梗死组,选取同一时期门诊体检健康者 80 例作为对照组,应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)分析技术和聚合酶链反应-序列特异性引物法(PCR-SSP)进行 TNF- β A252G、C804A 基因分型检测,并收集临床资料。同时,检测空腹血糖(FBG)、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、血同型半胱氨酸。结果 脑梗死组中合并高血压、糖尿病、吸烟史患者所占比例及 FBG 水平均显著高于对照组($P<0.05$)。脑梗死组 TNF- β A252G 基因型分布与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 GG 基因型频率、G 等位基因频率均显著高于对照组($P<0.05$)。脑梗死组 TNF- β C804A 基因型分布与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 AA 基因型频率、A 等位基因频率均显著高于对照组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示高血压、糖尿病、吸烟史、FBG 水平、TNF- β A252G 基因型为 GG 型、TNF- β A252G 等位基因为 G 型、TNF- β C804A 基因型为 AA 型、TNF- β C804A 等位基因为 A 型均为 LAA 脑梗死发生的独立危险因素($P<0.05$)。结论 TNF- β A252G 基因型为 GG 型、TNF- β A252G 等位基因为 G 型、TNF- β C804A 基因型为 AA 型、TNF- β C804A 等位基因为 A 型可能是 LAA 脑梗死发生的重要易感基因。

关键词:脑梗死; 大动脉粥样硬化; 肿瘤坏死因子- β ; 基因多态性

中图法分类号:R743

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)19-2596-05

Association between tumor necrosis factor- β gene polymorphisms and large artery atherosclerotic cerebral infarction^{*}LIU Lining, LI Yuxin, WANG Xiaofang[△]

Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi 710038, China

Abstract: **Objective** To determine the association between tumor necrosis factor - β (TNF- β) A252G and C804A gene polymorphisms and large artery atherosclerotic (LAA) cerebral infarction (CI). **Methods** A total of 80 cases of LAA CI patients admitted to our hospital were enrolled into CI group, and 80 cases of outpatient physical examination healthy people at the same period were enrolled into control group. The genotypes of TNF- β A252G and C804A were detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and polymerase chain reaction-sequence specific primers (PCR-SSP). Meanwhile, clinical data were collected and fasting blood glucose (FBG), total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol and blood homocysteine were detected. **Results** The proportion of patients with hypertension, diabetes, smoking history and FBG level in CI group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). The distribution of TNF- β A252G genotype in CI group was significantly different from that in control group ($P<0.05$), and the GG gene frequency and G allele gene frequency were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). The distribution of TNF- β C804A genotype in CI group was significantly different from that in control group ($P<0.05$), and the AA gene frequency and A allele gene frequency were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that hypertension, diabetes mellitus, smoking history, FBG level, TNF- β A252 genotype with GG, TNF- β A252G allele gene with G, TNF- β C804A genotype with AA, TNF- β 804A allele gene with G were independent risk factors for CI ($P<0.05$). **Conclusion** TNF- β A252G genotype is GG, TNF- β 252G allele gene is G, TNF- β

^{*} 基金项目:西安医学院校级科研计划项目(12FZ06)。作者简介:刘利宁,男,副主任医师,主要从事脑血管病、运动障碍、神经免疫、神经变性疾病诊疗及康复治疗方面的研究。 [△] 通信作

者, E-mail: yiyi190348@163.com。

C804A genotype is AA, TNF- β C804A allele is A may be important susceptible genes to LAA CI.

Key words: cerebral infarction; large artery atherosclerosis; tumor necrosis factor- β ; gene polymorphism

脑梗死是临床常见病,其发病率高、致残率高、病死率高,一直为研究热点。在该病的病理生理过程中,动脉粥样硬化斑块的形成和进展发挥着至关重要的作用^[1]。近年来,国外一些研究发现,肿瘤坏死因子- β (TNF- β) A252G、C804A 基因多态性可影响 TNF- β 的表达水平,进而与动脉粥样硬化性疾病相关^[2-3]。本研究应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)分析技术和聚合酶链反应-序列特异性引物法(PCR-SSP)对本地区部分大动脉粥样硬化型(LAA)脑梗死患者及健康对照者的 TNF- β A252G、C804A 位点基因进行检测分型,旨在探索该基因多态性与 LAA 脑梗死发病的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2016 年 9—12 月收治的 80 例 LAA 脑梗死住院患者为脑梗死组。患者全部符合《各类脑血管疾病诊断要点》中脑梗死的诊断标准,全部病例均经临床、头部 CT 及头部 MRI 扫描证实,且行脑血管评估(颈动脉 B 超+头磁共振血管造影、头+颈部 CT 血管造影或脑数字剪影血管造影)证实 TOAST 分型为 LAA,并排除脑梗死出血性转化以及合并多脏器功能不全、风湿免疫性疾病、感染性疾病。其中男 42 例,女 38 例;年龄 40~75 岁,平均(61.2 $\pm$ 7.9)岁;体质指数 20.0~26.3 kg/m²,平均(22.9 $\pm$ 2.9)kg/m²;病程 $\leq$ 1 周,神经功能缺损评分(NIHSS 评分):4~15 分。对照组 80 例,为本院同一时期在门诊体检的健康人群,无脑梗死、冠状动脉粥样硬化性心脏病病史,经颈动脉 B 超证实无颈动脉粥样硬化,并排除风湿免疫性疾病以及近 2 周内发生过炎性病变。其中男 40 例,女 40 例;年龄 45~72 岁,平均(58.0 $\pm$ 8.7)岁;体质指数 20.1~26.0 kg/m²,平均(22.5 $\pm$ 2.4)kg/m²。两组患者的年龄、性别、体质指数等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 通过问诊和体格检查收集研究对象的临床资料,包括有无高血压、糖尿病病史,有无吸烟、饮酒史,并抽血检测以下生化指标:空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血同型半胱氨酸(Hcy)。

1.2.2 DNA 提取 取临床采集的外周血样本 1.0 mL,以枸橼酸抗凝,用血液基因组 DNA 分离试剂盒(TIANGEN 公司)分离白细胞的基因组 DNA,操作按试剂盒说明进行。

1.2.3 引物设计与合成 应用 Primer 5 软件,参照

文献[4]设计 TNF- β A252G 基因引物,P1:5'-AGA GCT GGT GGG GAC ATG TCT G-3';P2:5'-CCG TGC TTC GTG CTT TGG ACT A-3'。P1、P2 扩增第 1 内含子至第 3 外显子的一段基因,长度为 740 bp。参照文献[5]设计 TNF- β C804A 基因引物,F1:5'-ACC ACC TGA ACG TCT CTT CCT-3';R1:5'-GTG AGC AGC AGG TTT GAG GTA-3',用于检测 A 位点;F2:5'-GCA TCT TGC CCA CAG CAC-3';R2:5'-GGC ACT GAA CAA CTG AGT TCC-3',用于检测 C 位点。

1.2.4 PCR 反应体系 (1)A252G 位点基因分型检测采用 PCR-RFLP 方法:扩增体系为 25 μ L,含 100 ng 模板 DNA,10 pmol 引物 P1、P2,2 $\times$ Taq Platinum PCR Master Mix(TIANGEN 公司),去离子水。扩增条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 6 min,按以下条件循环 30 次,95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,58 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s。末次循环后,72 $^{\circ}$ C 再延伸 7 min。取 10 μ L PCR 扩增产物,加入 10 U Nco I (Takara 公司),于 37 $^{\circ}$ C 孵育 2 h。(2)C804A 位点基因分型检测采用 PCR-SSP 方法:扩增体系为 25 μ L,含 100 ng 模板 DNA,10 pmol 引物 F1、R1、F2、R2,2 $\times$ Taq Platinum PCR Master Mix(TIANGEN 公司),去离子水。扩增条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min,按以下条件循环 30 次,95 $^{\circ}$ C 变性 1 min,64 $^{\circ}$ C 退火 1 min,72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min。末次循环后,72 $^{\circ}$ C 再延伸 5 min。

1.2.5 PCR-RFLP 产物分析 酶切产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳分离,电泳结果经凝胶成像系统拍照,分析判读。

1.2.6 PCR-SSP 产物分析 PCR 产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳分离,电泳结果经凝胶成像系统拍照,分析判读。

1.3 统计学处理 应用 SPSS22.0 软件进行数据分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;采用 Logistic 回归分析 LAA 脑梗死发生的影响因素,计算优势比(OR)及其 95% 可信区间(CI)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 脑梗死组中合并高血压、糖尿病、吸烟史患者所占比例显著高于对照组($\chi^2=30.83, 10.46, 8.03, P<0.05$);脑梗死组中 FBG 水平显著高于对照组($t=-3.21, P<0.05$);两组中有饮酒史者所占比例、TC、TG、LDL-C、Hcy 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

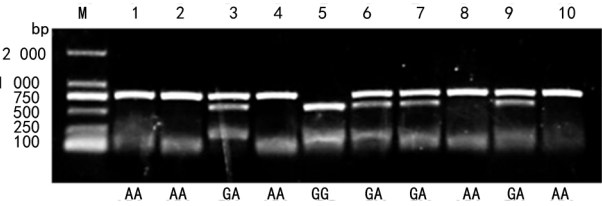
表 1 两组临床资料比较

组别	<i>n</i>	高血压 [<i>n</i> (%)]	糖尿病 [<i>n</i> (%)]	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	饮酒史 [<i>n</i> (%)]	FBG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Hcy (μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)
脑梗死组	80	67(83.8)*	30(37.5)*	30(37.5)*	8(10.0)	7.32 $\pm$ 2.70*	4.31 $\pm$ 0.88	1.73 $\pm$ 1.45	2.81 $\pm$ 0.80	24.30 $\pm$ 17.79
对照组	80	33(41.3)	12(15.0)	14(17.5)	10(12.5)	5.79 $\pm$ 1.52	4.56 $\pm$ 0.96	1.36 $\pm$ 0.96	2.89 $\pm$ 0.92	19.73 $\pm$ 15.00

注:与对照组相比,**P*<0.05。

2.2 基因型的确定

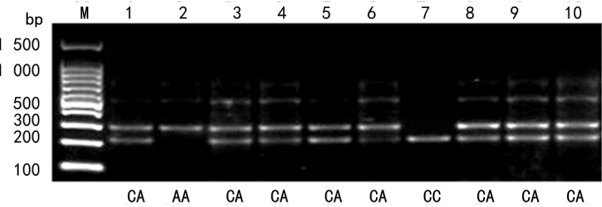
2.2.1 TNF-β A252G 基因型确定 GG 型,扩增的基因片段含有 Nco I 酶切位点,可被完全酶切为 555、185 bp;GA 型,产生不完全酶切,出现 740、555、185 bp 共 3 条带;AA 型,不产生酶切,电泳后只出现 740 bp 条带。见图 1。



注:M 为 DNA 分子量标准。

图 1 TNF-β A252G 基因酶切产物琼脂糖凝胶电泳结果

2.2.2 TNF-β C804A 基因型确定 CC 型为 218 bp,CA 型为 218、279 bp,AA 型为 279 bp。见图 2。



注:M 为 DNA 分子量标准。

图 2 TNF-β C804A 基因 PCR 产物琼脂糖凝胶电泳结果

2.3 基因型频率、等位基因频率分析 脑梗死组 TNF-β A252G 中 GG 的基因型频率高于对照组(*P*<0.05);AA 基因型频率低于对照组(*P*<0.05);G 的等位基因频率在脑梗死组中高于对照组(*P*<0.05);A 的等位基因频率低于对照组(*P*<0.05)。见表 2。TNF-β C804A 中 AA 基因型频率在脑梗死组中高于对照组(*P*<0.05);A 的等位基因频率高于对照组(*P*<0.05);CC 基因型频率、C 的等位基因频率低于对照组(*P*<0.05)。见表 3。

表 2 TNF-β A252G 基因多态性比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	基因型频率			等位基因频率	
		GG	GA	AA	G	A
脑梗死组	80	23(28.75)*	40(50.00)	17(21.25)*	86(53.75)*	74(46.25)*
对照组	80	12(15.00)	39(48.75)	29(36.25)	63(39.37)	97(60.63)

注:与对照组比较,**P*<0.05。

2.4 影响 LAA 脑梗死发生的多因素分析 将脑梗死作为因变量,高血压、糖尿病、吸烟史、FBG 水平、TNF-β A252G 基因型分布、TNF-β C804A 基因型分

布为自变量,进行 Logistic 回归分析。结果显示,高血压、糖尿病、吸烟史、FBG 水平、TNF-β A252G 基因型为 GG 型、TNF-β A252G 等位基因为 G 型、TNF-β C804A 基因型为 AA 型、TNF-β C804A 等位基因为 A 型是 LAA 脑梗死发生的危险因素。见表 4。

表 3 TNF-β C804A 基因多态性比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	基因型频率			等位基因频率	
		AA	CA	CC	A	C
脑梗死组	80	21(26.25)*	47(58.75)	12(15.00)*	89(55.63)*	71(44.37)*
对照组	80	11(13.75)	45(56.25)	24(30.00)	67(41.87)	93(58.13)

注:与对照组比较,**P*<0.05。

表 4 影响 LAA 脑梗死发生的多因素 Logistic 回归分析

危险因素	OR	95%CI	<i>P</i>
高血压	6.35	2.40~10.80	0.004
糖尿病	2.97	1.08~5.72	0.012
吸烟史	1.53	1.09~3.28	0.023
FBG 水平	2.32	1.31~4.19	0.016
TNF-β A252G 基因型为 GG 型	2.29	1.05~5.00	0.029
TNF-β A252G 等位基因为 G 型	1.79	1.15~2.80	0.042
TNF-β C804A 基因型为 AA 型	2.23	1.00~5.01	0.037
TNF-β C804A 等位基因为 A 型	1.74	1.12~2.71	0.039

3 讨论

TNF-β 是淋巴细胞在抗原或有丝分裂原刺激下分泌的一种重要的促炎细胞因子。SCHREYER 等^[6]应用免疫组化染色技术发现 TNF-β 在动脉粥样硬化斑块内广泛表达;与此同时,他们还发现与野生鼠相比,TNF-β 基因敲除小鼠形成的动脉粥样硬化损伤体积减少为原来的 62%^[6]。QIAN 等^[7]研究显示,给予 ApoE 基因敲除小鼠短时间注射重组人 TNF-β 拮抗剂可以抑制动脉粥样硬化病变。这些研究均提示 TNF-β 作为一种致炎因子,在动脉粥样硬化斑块的发生、发展中,起着重要的作用。其主要途径为通过激活 NF-κB 信号通路促进血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、E 选择素(E-selectin)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等高表达,使得白细胞黏附到血管内皮细胞,并向血管内膜下间隙迁移,释放大量活性氧和弹性蛋白酶,继而损伤血管壁^[7-8]。

TNF-β 基因位于染色体 6p21(MHCⅢ类基因区)

内,由 4 个外显子和 3 个内含子组成。A252G 基因位于 TNF- β 基因第 1 内含子+252 位点,当碱基为 G 时,产生了 Nco I 的识别位点,能被 Nco I 限制性内切酶识别切断,该基因称为 TNF- β * 1,当碱基为 A 时,改变了 Nco I 位点,该基因称为 TNF- β * 2。C804A 基因位于 TNF- β 基因第 3 外显子+804 位点,该位点存在 1 个 C 到 A 突变的单核苷酸多态性,可导致密码子 26 编码的氨基酸由苏氨酸变为天冬氨酸。MESSER 等^[9]认为 A252G 能导致 TNF- β 表达水平升高,TANAKA 等^[10]亦发现 252A/G 突变后可使 TNF- β 的转录活性提高 1.5 倍,且他还证实了 804C/A 突变后血管平滑肌细胞产生 VCAM-1、E-selectin 的能力可提高 2 倍。故本研究选取 LAA 脑梗死患者为主要研究对象,进行 TNF- β A252G、C804A 基因多态性分析,探讨它们之间的相关性。

已有国内外学者对 TNF- β A252G、C804A 基因多态性与脑梗死的相关性进行研究,但结论尚不统一。ZHAO 等^[11]在汉族中选取了 1 124 例脑梗死患者和 1 163 例健康对照者检测分析 TNF- β A252G 基因多态性分布,结果发现 A252G 基因频率增高是无高血压缺血性脑卒中的风险因子。UM 等^[12]在对 294 例脑梗死患者和 581 例健康对照者进行的 TNF- β A252G 基因多态性分析中却发现脑梗死患者 AA 基因型频率较健康者增高($\chi^2=6.991, P=0.03$),可能的机制为该基因型导致了 TNF- α 、白细胞介素(IL)-6 等经典炎症因子的高表达^[13]。与上述结果不同,FA-SIHI 等^[14]在伊朗东北部地区进行了类似研究,选取了 186 例 LAA 脑梗死患者,结果未能发现 TNF- β A252G 与脑梗死的相关性。除此之外,为探究 TNF- β C804A 与脑梗死是否具有相关性,TROMPET 等^[15]对 5 389 例合并多种心脑血管疾病危险因素的人群进行跟踪随访研究,结果显示,携带 TNF- β C804A 基因可能增加男性脑梗死的发生率,且基因型 AA 与基因型 CA 相比发生脑梗死风险更高($HR: 2.07$ vs. 1.43)。近年来还有部分研究对脑梗死患者同时进行 TNF- β A252G、C804A 基因多态性的分析。KUMAR 等^[5]在印度北部地区收集了 250 例脑梗死患者的外周血液标本,分析 TNF- β A252G、C804A 的基因多态性,最终得出结论:TNF- β A252G、C804A 基因多态性与总卒中风险无相关性,但 A252G 基因多态性与小动脉闭塞型脑梗死具有相关性。而 SZOLNOKI 等^[16]研究则显示 TNF- β A252G 与 C804A 为共存关系,同时承载 A252G、C804A 的单体型为大动脉粥样硬化型 CI 的遗传易感因素,但与小动脉闭塞型脑梗死无明显相关性。尽管如此,HAGIWARA 等^[17]抽取日本地区 1 044 例脑梗死患者和 1 044 例健康对照者进行 TNF- β A252G、C804A 基因多态性分析,却发现两者缺乏相关性。

本研究结果显示,脑梗死组 TNF- β A252G、

C804A 基因型分布与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 TNF- β A252G 的 GG、TNF- β C804A 的 AA 基因型频率明显高于对照组($P<0.05$)。除此之外,本研究还比较了 TNF- β A252G、C804A 等位基因频率,发现脑梗死组 TNF- β A252G 的 G、TNF- β A804A 的 A 等位基因频率亦显著高于对照组($P<0.05$)。由于在临床资料比较中,脑梗死组合并高血压、糖尿病、吸烟史的患者所占比例及 FBG 水平明显高于对照组($P<0.05$),而这些因素为脑血管病传统危险因素,需进一步采用 Logistic 回归分析,规避上述因素对研究结果的干扰,结果仍提示 TNF- β A252G 基因型为 GG 型、等位基因为 G 型、TNF- β C804A 基因型为 AA 型、等位基因为 A 型是 LAA 脑梗死发生的独立危险因素($OR=2.29、1.79、2.23、1.74$)。上述结果说明 TNF- β A252G 的 GG、TNF- β C804A 的 AA 基因型可能是 LAA 脑梗死的易感基因,携带此基因型会增加 LAA 脑梗死的易感性,可能的机制为这些基因型或等位基因导致了 TNF- β 的高表达,进而促进动脉粥样硬化的形成和发展。除此之外,这两个基因座位具有连锁不平衡性(LD),当第一个内含子 252 位为 G 时,常常伴随着第 3 外显子区域内 804 位点处突变为 A,导致密码子 26 编码的氨基酸由苏氨酸变为天冬氨酸,而当一个内含子 252 位为 A 时,第 3 外显子区域内 804 位点处常替换为 C,导致密码子 26 编码的氨基酸为苏氨酸^[9,16]。

综上所述,TNF- β A252G、C804A 基因多态性与 LAA 脑梗死发生有关,TNF- β A252G 基因型为 GG 型、等位基因为 G 型,TNF- β C804A 基因型为 AA 型、等位基因为 A 型可能是 LAA 脑梗死的易感基因,有望成为脑梗死高危人群筛选的标志物及干预靶点,但仍需扩大样本量、检测基因表达产物进行更为精细化验证。

参考文献

- [1] 瞿萍,夏兰,陈贵海.炎症与脑梗死患者颈动脉粥样硬化关系的临床研究[J].河北医药,2010,32(13):1701-1703.
- [2] OZAKI K, OHNISHI Y, IIDA A, et al. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction[J]. Nat Genet, 2002,32(4):650-654.
- [3] POZNYAK A V, GRECHKO A V, WETZKER R, et al. In search for genes related to atherosclerosis and dyslipidemia using animal models[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6):2097-2110.
- [4] DE MEDEIROS F A, ALFIERI D F, IRIYODA T M V, et al. TNF-beta +252 A>G (rs909253) polymorphism is independently associated with presence of autoantibodies in rheumatoid arthritis patients[J]. Clin Exp Med, 2019, 19(3):347-356.
- [5] KUMAR P, KUMAR A, MISRA S, et al. Association be-

tween lymphotoxin alpha (-252 A/G and -804 C/A) gene polymorphisms and risk of stroke in North Indian population; a hospital-based case-control study[J]. *Int J Neurosci*, 2016, 126(12):1127-1135.

[6] SCHREYER S A, VICK C M, LEOEUF R C. Loss of lymphotoxin-alpha but not tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in mice[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(14):12364-12368.

[7] QIAN S, HOGGATT A, JONES-HALL Y L, et al. Deletion of P2Y2 receptor reveals a role for lymphotoxin-alpha in fatty streak formation [J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 85:11-20.

[8] SUNA S, SAKATA Y, SATO H, et al. Up-regulation of cell adhesion molecule genes in human endothelial cells stimulated by lymphotoxin alpha: DNA microarray analysis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2008, 15(3):160-165.

[9] MESSER G, SPENGLER U, JUNG M C, et al. Polymorphic structure of the tumor necrosis factor (TNF) locus: an NcoI polymorphism in the first intron of the human TNF-beta gene correlates with a variant amino acid in position 26 and a reduced level of TNF-beta production[J]. *J Exp Med*, 1991, 173(1):209-219.

[10] TANAKA T, OZAKI K. Inflammation as a risk factor for myocardial infarction[J]. *J Hum Genet*, 2006, 51(7):595-604.

[11] ZHAO N, LIU X, WANG Y, et al. Association of inflammatory gene polymorphisms with ischemic stroke in a Chinese Han population[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9:162-169.

[12] UM J Y, AN N H, KIM H M. TNF- α and TNF- β gene polymorphisms in cerebral infarction [J]. *J Mol Neuro Sci*, 2003, 21(2):167-172.

[13] DE SOUSA PARREIRA J, KALLAUR A P, LEHMANN M F, et al. Tumor necrosis factor beta NcoI polymorphism (rs909253) is associated with inflammatory and metabolic markers in acute ischemic stroke[J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(1):159-167.

[14] FASIHI A, POURHAMEDI S, ZAHEDI M, et al. Association of lymphotoxin-alpha gene polymorphisms (rs909253, rs1800683 and rs2229094) and risk of large-artery atherosclerosis stroke in Iranian population[J]. *J Gene Med*, 2020, 22(10):e3229.

[15] TROMPET S, DE CRAEN A J, SLAGBOOM P, et al. Lymphotoxin-alpha C804A polymorphism is a risk factor for stroke. The PROSPER study[J]. *Exp Gerontol*, 2008, 43(8):801-805.

[16] SZOLNOKI Z, HAVASI V, TALIÁN G, et al. Lymphotoxin- α Gene 252G allelic variant is a risk factor for large-vessel-associated ischemic stroke[J]. *J Mol Neuro Sci*, 2005, 27(2):205-212.

[17] HAGIWARA N, KITAZONO T, KAMOUCI M, et al. Polymorphisms in the lymphotoxin alpha gene and the risk of ischemic stroke in the Japanese population. The Fukuoka Stroke Registry and the Hisayama Study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(5):417-422.

(收稿日期:2021-12-30 修回日期:2022-04-20)

(上接第 2595 页)

参考文献

[1] WANG Z, CHEN Z, ZHANG L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012 — 2015 [J]. *Circulation*, 2018, 132(22):2344-2356.

[2] 孙宁玲, 施仲伟, 霍勇. 高血压合并左心室肥厚诊治专家共识[J/CD]. *中华心血管病杂志(网络版)*, 2019, 2(1):1-5.

[3] WENZEL U O, BODE M, KURTS C, et al. Salt, inflammation, IL-17 and hypertension [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(12):1853-1863.

[4] 《中国高血压防治指南》修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1):1-46.

[5] 《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.

[6] GEOVANINI G R, LIBBY P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates [J]. *Clin Sci*, 2018, 132(12):1243-1252.

[7] 韩孟冉, 敖娜, 王鹤, 等. 单核细胞/高密度脂蛋白比值与 2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化性疾病的相关性分析[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(6):663-668.

[8] USTA A, AVCI E, BULBUL C B, et al. The monocyte counts to HDL cholesterol ratio in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1):34.

[9] CETIN M S, OZCAN CETINE H, KALENDER E, et al. Monocyte to HDL cholesterol ratio predicts coronary artery disease severity and future major cardiovascular adverse events in acute coronary syndrome[J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(11):1077-1086.

[10] 王海斌, 盖红哲, 王玉霞, 等. 单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值对老年 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的预测价值[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(1):47-50.

[11] AYDIN E, ATES I, ARIKANM F, et al. The ratio of monocyte frequency to HDL cholesterol level as a predictor of asymptomatic organ damage in patients with primary hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(8):758-764.

(收稿日期:2021-12-16 修回日期:2022-04-08)