

MTHFR (C677T)基因多态性与脑梗死风险因素及预后的相关性分析

谭文茜¹, 王莉², 孙博谦^{1*}

¹北华大学附属医院神经内科, 吉林 吉林

²定西市人民医院神经内科, 甘肃 定西

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月22日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

目的: 探究亚甲基四氢叶酸还原酶MTHFR (C677T)基因多态性与脑梗死风险因素及预后相关性, 为脑梗死的二级预防及治疗提供理论支持。方法: 选取2021年4月至2021年8月期间就诊于北华大学附属医院神经内科首发症状性脑梗死患者50例(男性39例, 女性患者11例), 平均年龄(66.6 ± 10.54)岁。以C677T基因型进行分组: 野生型组(CC)、突变组(CT + TT), 收集患者一般资料、个人史、既往史、量表分数(NIHSS评分、Barthel指数)及症状复发。结果: 1) 单因素分析结果显示在MTHFR (C677T)基因年龄、症状首发年龄、冠心病病史、糖尿病病史、吸烟史、饮酒史比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 2) 单因素分析结果显示MTHFR (C677T)基因多态性与脑梗死患者的性别、高血压、入院时严重程度、症状复发具有相关性, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 3) 在多变量分析结果显示MTHFR (C677T)是脑梗死复发的独立危险因素, CT + TT基因型复发的概率是CC基因型的9.25倍, 即MTHFR (C677T)基因突变时, 脑梗死的复发率增高。结论: MTHFR (C677T)基因多态性与脑梗死的发生具有相关性, 是脑梗死发生的独立危险因素。

关键词

MTHFR (C677T)基因多态性, 脑梗死, 同型半胱氨酸

Correlation Analysis between MTHFR (C677T) Gene Polymorphism and Risk Factors and Prognosis of Cerebral Infarction

Wenxi Tan¹, Li Wang², Boqian Sun^{1*}

¹Neurology Department, Beihua University Affiliated Hospital, Jilin Jilin

²Neurology Department, Dingxi City People's Hospital, Dingxi Gansu

*通讯作者。

Abstract

Objective: To explore the correlation between MTHFR (C677T) gene polymorphism and risk factors and prognosis of cerebral infarction, and to provide theoretical support for secondary prevention and treatment of cerebral infarction. **Methods:** A total of 50 patients (39 males and 11 females) with an average age of (66.6 ± 10.54) were enrolled in the Department of Neurology, Affiliated Hospital of North China University from April to August 2021. Patients were divided into wild type group (CC) and mutant group (CT + TT) with C677T genotype. General information, personal history, past history, scale score (NIHSS score, Barthel index) and symptom recurrence were collected. **Results:** 1) Univariate analysis showed no significant difference in MTHFR (C677T) gene age, age of first symptom onset, history of coronary heart disease, history of diabetes, smoking history and drinking history ($P > 0.05$). 2) The results of univariate analysis showed that MTHFR (C677T) gene polymorphism was associated with gender, hypertension, severity at admission and symptom recurrence of cerebral infarction patients, with statistical significance ($P < 0.05$). 3) Multivariate analysis showed that MTHFR (C677T) was an independent risk factor for cerebral infarction recurrence, and the recurrence probability of CT + TT genotype was 9.25 times that of CC genotype, that is, the recurrence rate of cerebral infarction increased when MTHFR (C677T) gene was mutated. **Conclusion:** MTHFR (C677T) gene polymorphism is associated with the occurrence of cerebral infarction and is an independent risk factor for cerebral infarction.

Keywords

MTHFR (C677T) Gene Polymorphism, Cerebral Infarction, Homocysteine

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑梗死又被称为缺血性脑卒中,是指各种脑血管病变所致脑血管血液供应不足,致局部组织缺血、缺血性坏死,而迅速出现的相应神经功能缺损的一类临床综合征。脑梗死是卒中最常见的类型,大约占比70%~80%。脑梗死是临床最常见的脑血管疾病之一,有很多影响因素,除了最基本的影响因素:吸烟、饮酒、高血压、高血糖、高血脂、动脉粥样硬化外[1][2][3],大量的研究表明,MTHFR基因C677T突变与缺血性脑血管病密切相关[4]-[11]。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)与同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)在体内的代谢调节有关,MTHFR是Hcy再甲基化代谢过程中的关键酶,具有单核苷酸多态性,多态性位点的变化可导致其编码的酶活性和耐热性发生改变,从而使Hcy水平升高[3][12]。有研究表明,血液中Hcy水平升高被认为是导致脑梗死发生的一个独立危险因素[1][2][3]。本研究旨在探索MTHFR(C677T)基因多态性与脑梗死的相关性,为脑梗死的二级预防及治疗提供理论支持。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

以MTHFR(C677T)基因型进行分组:野生型组(CC)、突变组(CT+TT),使用北京华夏时代基因有限

公司测序反应通用试剂盒及西安天隆基因测序仪测定 MTHFR (C677T)基因型。收集患者一般资料、个人史、既往史、量表分数(NIHSS 评分、Barthel 指数)及症状复发。

2.2. 研究方法

以 MTHFR (C677T)基因型进行分组：野生型组(CC)、突变组(CT + TT)，使用北京华夏时代基因有限公司测序反应通用试剂盒及西安天隆基因测序仪测定 MTHFR (C677T)基因型。收集患者一般资料、个人史、既往史、量表分数(NIHSS 评分、Barthel 指数)及症状复发。

2.3. 统计学处理

采用 STATA17.0 软件，计数资料用构成比或率表示，分类变量采用频数及频率，连续变量使用均数±标准差进行描述；组间差异检验采用卡方检验法或 Fisher 确切概率法。将单因素分析 $P < 0.05$ 变量纳入非条件 logistic 多因素回归分析，当 P 值小于 0.05 时，表示差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料对比分析

以 MTHFR (C677T)基因型进行分组：野生型组(CC)，突变组(CT + TT)。对比分析两组间一般资料，结果显示：在年龄及首发症状年龄无统计学差异($P > 0.05$)。患者性别在两组间存在统计学差异($P < 0.05$)，详见表 1。

Table 1. Comparative analysis of general data

表 1. 一般资料对比分析

| 分组 | 野生型组(CC) | 突变组(CT + TT) | χ^2 | P |
|-----------|---------------|---------------|----------|--------|
| 例数(例) | 18 | 32 | | |
| 年龄(岁) | 64.89 ± 10.12 | 67.56 ± 10.81 | 7.10 | 0.198 |
| 首发症状年龄(岁) | 62.22 ± 11.56 | 64.38 ± 10.49 | 6.77 | 0.527 |
| 性别 | | | 1.02 | 0.035* |
| 男性 | 17 | 22 | | |
| 女性 | 1 | 10 | | |

注：两组间对比分析：* $P < 0.05$ 。

3.2. MTHFR (C677T)基因多态性与脑梗死危险因素相关性

以 MTHFR (C677T)基因组进行分组：野生型组(CC)，突变组(CT + TT)。对比分析两组间脑梗死相关危险因素，结果显示：饮酒史、吸烟史、糖尿病、冠心病病史均无统计学差异($P > 0.05$)。高血压病病史在两组间存在统计学差异($P < 0.05$)，详见表 2。

3.3. MTHFR (C677T)基因多态性与脑梗死预后的相关性

以 MTHFR (C677T)基因型进行分组，野生型组(CC)，突变组(CT + TT)。对比分析两组间脑梗死预后相关评价，结果显示：Barthel 指数两组间无统计学差异($P > 0.05$)。两组间入院时 NIHSS 评分、症状复发存在统计学差异($P < 0.05$)，其中，入院时 NIHSS 评分存在更明显的两组间差异，详见表 3。

Table 2. Correlation analysis of MTHFR (C677T) gene polymorphism and risk factors for cerebral infarction
表 2. MTHFR (C677T)基因多态性与脑梗死风险因素的相关性分析

| 分组 | 野生型组(CC) | 突变组(CT + TT) | χ^2 | P |
|-------|----------|--------------|----------|--------|
| 例数(例) | 18 | 32 | | |
| 饮酒史 | | | 0.11 | 0.505 |
| 无 | 14 | 22 | | |
| 有 | 4 | 10 | | |
| 吸烟史 | | | 0.231 | 0.630 |
| 无 | 10 | 20 | | |
| 有 | 8 | 12 | | |
| 糖尿病 | | | 0.11 | 0.491 |
| 否 | 10 | 21 | | |
| 是 | 8 | 11 | | |
| 冠心病 | | | 0.24 | 0.319 |
| 否 | 8 | 19 | | |
| 是 | 10 | 13 | | |
| 高血压 | | | 1.56 | 0.009* |
| 否 | 9 | 5 | | |
| 是 | 9 | 27 | | |

注：两组间对比分析：*P < 0.05。

Table 3. Correlation analysis of MTHFR (C677T) gene polymorphism and prognosis of cerebral infarction
表 3. MTHFR (C677T)基因多态性与脑梗死预后的相关性分析

| 分组 | 野生型组(CC) | 突变组(CT + TT) | χ^2 | P |
|---------------|----------|--------------|----------|-------|
| 例数(例) | 18 | 32 | | |
| 入院时 NIHSS 评分 | | | 1.47 | 0.01* |
| <3 | 14 | 13 | | |
| ≥3 | 4 | 19 | | |
| Barthel 指数(分) | | | 0.85 | 0.056 |
| >60 | 14 | 16 | | |
| ≤60 | 4 | 16 | | |
| 症状复发 | | | 1.25 | 0.02* |
| 无 | 14 | 14 | | |
| 有 | 4 | 18 | | |

注：两组间对比分析：*P < 0.05。

3.4. MTHFR (C677T)基因多态性与脑梗死相关因素的单变量 Logistic 回归分析

设 MTHFR (C677T)基因野生型 CC 为阴性对照进行单变量 logistic 回归分析，纯合突变 TT 型与女

性患者不具有相关性($P > 0.05$), 杂合突变 CT 型与女性患者具有相关性($P < 0.05$); 杂合突变 CT 型与 Barthel 指数 ≤ 60 分不具有相关性($P > 0.05$); 纯合突变 TT 型与 Barthel 指数 ≤ 60 分具有相关性($P < 0.05$); 基因突变是导致脑梗死患者高血压病、入院时 NIHSS 评分 ≥ 3 分、症状复发的风险因素($P < 0.05$), 详见表 4。

Table 4. Univariate logistic regression analysis of MTHFR (C677T) gene and prognosis of complicated disease and cerebral infarction

表 4. MTHFR (C677T) 基因及合并疾病与脑梗死预后的单变量 logistic 回归分析

| 分组 | OR | 95% CI | P |
|-------------------------|------|------------|--------|
| 女性 | | | |
| CC (1) | 1 | Ref. | |
| CT (4) | 3.24 | 3.01~9.83 | 0.047* |
| TT (6) | 7.72 | 0.89~12.39 | 0.062 |
| 高血压病 | | | |
| CC (6) | 1 | Ref. | |
| CT (12) | 5.73 | 1.06~23.46 | 0.041* |
| TT (18) | 7.24 | 1.03~34.84 | 0.046* |
| 入院时 NIHSS 评分 ≥ 3 分 | | | |
| CC (3) | 1 | Ref. | |
| CT (8) | 4.37 | 1.02~18.62 | 0.046* |
| TT (12) | 6.29 | 3.34~12.73 | 0.013* |
| Barthel 指数 ≤ 60 分 | | | |
| CC (3) | 1 | Ref. | |
| CT (7) | 2.23 | 0.52~9.59 | 0.073 |
| TT (10) | 6.35 | 1.56~27.63 | 0.021* |
| 症状复发 | | | |
| CC (3) | 1 | Ref. | |
| CT (7) | 3.52 | 2.21~14.85 | 0.019* |
| TT (12) | 6.34 | 1.33~29.94 | 0.021* |

注: 设 MTHFR (C677T) 基因野生型 CC 为阴性对照 OR 值为 1, * $P < 0.05$ 。

3.5. MTHFR (C677T) 基因多态性与脑梗死复发的多变量 Logistic 回归分析

在单因素变量 logistic 回归分析中, 调整数据后, 发现 MTHFR (C677T) 基因是复发的独立危险因素, 而 Barthel 指数及入院时 NIHSS 评分为复发的混杂因素, 将 MTHFR (C677T) 基因与复发、Barthel 指数及入院时 NIHSS 评分纳入多变量 logistic 回归模型分析, 结果显示, 复发与 MTHFR (C677T) 基因、入院时 NIHSS 评分呈正相关, CT + TT 基因型复发的概率是 CC 基因型的 9.25 倍, 入院时 NIHSS 评分 ≥ 3 分的脑梗死患者复发的概率是入院时 NIHSS 评分 < 3 分脑梗死患者的 1.24 倍; 复发与 Barthel 指数呈负相关, Barthel 指数 ≥ 60 分的脑梗死患者复发的概率是 Barthel 指数 < 60 分脑梗死患者的 0.96 倍, 详见表 5。

Table 5. Multivariate logistic regression analysis of MTHFR (C677T) gene polymorphism and cerebral infarction recurrence
表 5. MTHFR (C677T)基因多态性与脑梗死复发的多变量 logistic 回归分析

| 分组 | OR | 95% CI | P |
|-----------------|------|------------|--------|
| MTHFR (C677T)基因 | | | |
| CC | 1 | Ref. | |
| CT + TT | 9.25 | 6.24~37.28 | 0.018* |
| 入院时 NIHSS 评分(分) | | | |
| <3 | 1 | Ref. | |
| ≥3 | 1.24 | 1.01~12.83 | 0.047* |
| Barthel 指数(分) | | | |
| >60 | 1 | Ref. | |
| ≤60 | 0.96 | 0.26~3.52 | 0.426 |

注：设阴性对照 OR 值为 1，*P < 0.05。

4. 讨论

以 MTHFR (C677T)基因型进行分随着老龄化进程的不断深入，脑梗死发病率逐年上升，这对家庭和社会造成了沉重的负担，因此在生活中，做好脑血管病中的预防极为重要。

一些动物实验[13][14][15]发现，MTHFR 作为 Hcy 代谢的关键酶，参与 Hcy 的重新甲基化，使血浆 Hcy 含量保持在一个较低的水平；而最常见的 MTHFR 基因 677 位点发生的突变，影响了该酶的活性，导致血 Hcy 含量增加；有指南[16]指出当血浆 Hcy 水平达到 10 μmol/L 或以上时，被定义为高同型半胱氨酸血症(Hyperhomocysteinemia, HHcy)，而伴有 HHcy 的原发性高血压被称为 H 型高血压；且有研究显示[17]H 型高血压患者在心脑血管疾病的患病率远远高于非 H 型高血压患者。本研究显示(表 2)，MTHFR 基因突变与脑梗死的风险因素分析，提示基础疾病患有高血压疾病的患者易患有脑梗死($X^2 = 1.56$, $P = 0.009$)；在单变量 logistics 回归分析中(表 4)，MTHFR 基因突变，CT + TT 基因型 OR 比分别是 CC 基因型的 7.24、5.73 倍，提示基础疾病存在高血压患者易患脑梗死及预后较差。因此，对人群进行 MTHFR C677T 基因多态性检测，以预测 H 型高血压易感人群，具有重要意义，可有效预防其发生。有研究发现[18]，无论有无脑梗死，男性患者 Hcy 水平显著高于女性，这可能与激素有关，他们发现，女性分泌的激素中，雌二醇可以降低血浆 Hcy 的水平；且日常膳食纤维摄入量和维生素的补充情况可以决定生理性 Hcy 水平，而女性有更好的健康饮食模式；这与本研究不一致，由于本研究样本量较少，因此得出数据会有一些的偏倚，在今后的研究中，可以通过增加样本量进一步研究它们之间的关系。

有学者发现[19][20]，MTHFR (C677T)位点的突变，可以使血液中 Hcy 的浓度升高，而高 Hcy 可损伤血管内皮，引起一些炎症反应，也可导致血管平滑肌细胞的增殖以及脂代谢异常等，继而重构血管，使得血管壁的顺应性降低、舒缩功能异常，从而导致动脉粥样硬化，增加脑梗死的风险。LI 等人[4]荟萃分析结果表明，MTHFR C677T 位点的 TT 基因型是缺血性卒中的一个危险因素，携带 TT 基因型的个体比其他基因型更容易患脑卒中且风险增加[10]。这与本研究相符，本研究表明，在单变量 Logistic 回归分析中(表 4)，把复发、Barthel 指数 ≤ 60 分、入院时 NIHSS 评分 ≥ 3 分、高血压病纳入单变量回归分析，可以看出，MTHFR 基因突变 TT 基因型均与脑梗死有关。本研究多因素 Logistic 回归分析显示(表 5)，MTHFR 基因突变，CT + TT 基因型 OR 比是 CC 基因型的 9.25 倍，95% CI 为(6.24~37.28)，表示 MTHFR 基因突变与脑梗死有关。

NIHSS 评分通常用于描述神经功能状态及卒中严重程度,还有一些报道 NIHSS 评分可预测卒中的结局, NIHSS 总分越高,增加的卒中并发症的风险越高[21] [22] [23] [24]。本实验研究显示:入院时 NIHSS 评分 ≥ 3 分(表 3),突变组(CT + TT) $X^2 = 1.47$, $P = 0.01$,说明入院时 NIHSS 评分越高,脑梗死预后越差;在单变量 logistics 分析中(表 4),入院时 NIHSS 评分 ≥ 3 分,突变组(CT+TT)的 OR 比分别是野生型(CC)的 4.37、6.29 倍, P 值分别为 0.046、0.013,说明 MTHFR 突变与脑梗死有关,且 TT 基因型更易患脑梗死;在表(5)中,入院时 NIHSS 评分 ≥ 3 分 95%为(1.01~12.83), $P = 0.047$,提示入院时 NIHSS 评分越高,脑梗死预后越差。在(表 3)中,突变组(CT + TT) $X^2 = 1.25$, $P = 0.02$,提示突变组易患脑梗死;在(表 5),把 MTHFR 突变纳入脑梗死的多变量回归分析中,突变组(CT + TT) OR 比是野生型(CC) 9.25 倍, 95% CI 为(6.24~37.28), $P = 0.018$,说明突变与脑梗死复发具有相关性。在单变量 logistics 回归分析中显示(表 4),突变组 TT 基因型 OR 比是 CC 基因型的 6.35 倍, 95% CI 为(1.56~27.63), $P = 0.021$;这表明 Barthel 指数越高, TT 基因型脑梗死患者的预后较 CT 及 CC 基因型差。

5. 结论

综上所述, MTHFR (C677T)基因突变可以导致脑梗死,对脑梗死的复发、预后有很大的影响。本研究也有局限性,首先是没有时间推移,对脑梗死预后的评估只有 1 年,无 3 年、5 年的预后评估,这有待进一步研究;其次本研究时间较短,研究样本量有限,因此本研究结论尚需多中心更大样本量的临床研究予以证实。

基金项目

吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20210062KJ); 吉林省发展和改革委员会自主创新能力(2021C018)。

参考文献

- [1] Fan, H., Yang, S., Li, Y., *et al.* (2018) Assessment of Homocysteine as a Diagnostic and Early Prognostic Biomarker for Patients with Acute Lacunar Infarction. *European Neurology*, **79**, 54-62. <https://doi.org/10.1159/000484893>
- [2] Fu, H.J., Zhao, L.B., Xue, J.J., *et al.* (2015) Elevated Serum Homocysteine (Hcy) Levels May Contribute to the Pathogenesis of Cere-Bral Infarction. *Journal of Molecular Neuroscience*, **56**, 553-561. <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0497-6>
- [3] 朱嫦琳, 陈斌鸿, 薛雄燕, 等. 脑梗死患者 MTHFR 基因 C677T 多态性与同型半胱氨酸水平的相关性[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(23): 3990-3993.
- [4] Li, P. and Qin, C. (2013) Methylentetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene Polymorphisms and Susceptibility to Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Gene*, **10**, 359-64. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.09.066>
- [5] Cui, T. (2016) MTHFR C677T Mutation Increased the Risk of Ischemic Stroke, Especially in Large-Artery Atherosclerosis in Adults: An Updated Meta-Analysis from 38 Researches. *International Journal of Neuroscience*, **126**, 10-19. <https://doi.org/10.3109/00207454.2014.990559>
- [6] 周浩, 魏守超, 赵兴军, 等. 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与脑梗死患者颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(1): 23-28.
- [7] 陈芳, 吕海东, 秦东香, 等. 中青年缺血性脑血管病与 MTHFR 基因多态性及血浆同型半胱氨酸的相关性[J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13(5): 489-493.
- [8] 施梦丽, 弓园芳, 陈渐冷. 同型半胱氨酸浓度及 MTHFR 基因多态性与缺血性脑卒中的相关性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(17): 53-54.
- [9] Rut Tenjacob, L.C., Traylor, M., Adibsamii, P., *et al.* (2016) Association of MTHFR C677T Genotype with Ischemic Stroke Is Confined to Cerebral Small Vessel Disease Subtype. *Stroke*, **47**, 646-651. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011545>
- [10] 刘海艳, 魏秀娥, 荣良群, 等. MTHFR C677T 基因多态性对干预 Hhcy 后脑梗死复发的影响[J]. 中国实用神经疾

- 病杂志, 2018, 21(16): 1767-1771.
- [11] Zhou, Bs., Bu, Gy., Li, M., *et al.* (2014) Tagging SNPs in the MTHFR Gene and Risk of Ischemic Stroke in a Chinese Population. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 8931-8940. <https://doi.org/10.3390/ijms15058931>
- [12] Ni, J., Liu, Y., Zhou, T., *et al.* (2018) Single Nucleotide Polymorphisms in Key One-Carbon Metabolism Genes and Their Association with Blood Folate and Homocysteine Levels in a Chinese Population in Yunnan. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, **22**, 193-198. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2017.0195>
- [13] 庞国勋, 靳会欣, 刘洪涛. 脑卒中患者 MTHFR 基因多态性与同型半胱氨酸水平的关系研究[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(12): 98-100. <https://doi.org/10.3969/J.Issn.2095-140X.2018.12.025>
- [14] Jadavji, N., Emmerson, J., Shanmugalingam, U., *et al.* (2018) A Genetic Deficiency in Folic Acid Metabolism Impairs Recovery after Ischemic Stroke. *Experimental Neurology*, **309**, 14-22. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.07.014>
- [15] Lehotsky, J., Petras, M., Kovalska, M., *et al.* (2015) Mechanisms Involved in the Ischemic Tolerance in Brain: Effect of the Homocysteine. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **35**, 7-15. <https://doi.org/10.1007/s10571-014-0112-3>
- [16] 张蕾, 冯晓俊, 秦立婷, 等. 脑卒中患者 MTHFR 基因多态性与 H 型高血压的相关性[J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(4): 502-506. <https://doi.org/10.3969/J.Issn.1672-6790.2021.04.015>
- [17] Abdelaziz, T.A. and Mohamed, R.H. (2017) Influence of MTHFR (C677T) Gene Polymorphism in the Development of Cardiovascular Disease in Egyptian Patients with Rheumatoid Arthritis. *Gene*, **610**, 127-132. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.02.015>
- [18] De Gracia Hahn, D., Duret, A. and Mann, J.P. (2019) An AGTR1 Variant Worsens Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, **114**, 556-559. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000193>
- [19] Sorokin, V., Vickneson, K., Kofidis, T., *et al.* (2020) Role of Vascular Smooth Muscle Cell Plasticity and Interactions in Vessel Wall Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **11**, 599415. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.599415>
- [20] Kimura, S., Noguchi, H., Nanbu, U., *et al.* (2018) Relationship between CCL22 Expression by Vascular Smooth Muscle Cells and Macrophage Histamine Receptors in Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **25**, 1240-1254. <https://doi.org/10.5551/jat.44297>
- [21] Hand, B., Page, S.J. and White, S. (2014) Stroke Survivors Scoring Zero on the NIH Stroke Scale Score Still Exhibit Significant Motor Impairment and Functional Limitation. *Stroke Research and Treatment*, **2014**, Article ID 462681. <https://doi.org/10.1155/2014/462681>
- [22] Thorén, M., Azevedo, E., Dawson, J., *et al.* (2017) Predictors for Cerebral Edema in Acute Ischemic Stroke Treated with Intravenous Thrombolysis. *Stroke*, **48**, 2464-2471. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018223>
- [23] 焦建华, 马瑞雪, 谷宏宏, 等. 脑卒中患者 CCR2 和 CRP 水平与卒中相关性肺炎严重程度的关系及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(2): 184-187+193.
- [24] 赵青梅, 石庆丽. 急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓治疗后预后不良的影响因素分析[J]. 中国临床医生杂志, 2024, 52(1): 55-58.