DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20210304

·综　述·

颅内动脉粥样硬化性狭窄与遗传相关性疾病研究进展

闫峰[1]，李勤[2]，李明[3,5]，李思颉[4]，李传辉[4]，吉训明[1]*

（1. 首都医科大学宣武医院神经外科，北京 100053；
2. 北京理工大学生命学院，北京 100081；
3. 首都医科大学宣武医院科研处，北京 100053；
4. 首都医科大学宣武医院急诊科，北京 100053；
5. 首都医科大学宣武医院中美神经实验室，北京 100053）

【摘要】与颅内动脉粥样硬化狭窄（Intracranial Atherosclerosis Stenosis，ICAS）相关的遗传因素最近成为许多研究的热点。在国外多项临床研究中均提示颅内动脉狭窄患者存在年龄、性别及种族等分布的差异，这表明遗传因素与ICAS的病因学有重要关联。ICAS有自身独立的危险因素，颅内动脉粥样硬化性狭窄也是缺血性脑卒中复发的相关及独立危险因素，二者相关但又有着不尽相同的分子遗传学背景。本文对ICAS与遗传相关疾病的关联性研究进行综述，期望为探索ICAS的分子遗传学机制提供帮助。

【关键词】颅内动脉狭窄；颅内动脉粥样硬化性狭窄；遗传机制；缺血性脑卒中

中图分类号：R543.5，R394.3　**文献标识码**：A　**文章编号**：2096-8965（2021）03-0024-05

Research progress on intracranial atherosclerotic stenosis and genetic related diseases

Yan Feng[1], Li Qin[2], Li Ming[3,5], Li Sijie[4], Li Chuanhui[4], Ji Xunming[1]*

(1. Department of Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China;
2. School of Life Science, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China;
3. Department of Research, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China;
4. Department of Emergency, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China;
5. China-America Institute of Neuroscience, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

【**Abstract**】Recently, the genetic factors related to intracranial atherosclerotic stenosis (ICAS) have become the focus. Many clinical studies show that ICAS have different distribution in age, sex and race, which suggests that genetic factors are important related to the etiology. ICAS has its own independent risk factors, and ICAS is also a related and independent risk factor of ischemic stroke recurrence. The two are related but have different molecular heritage background. Our study summarized the correlation of ICAS and the genetic diseases, expect to explore the molecular genetic mechanism of ICAS.

【**Keywords**】Intracranial artery stenosis; ICAS; Genetic mechanism; Ischemic stroke

---

基金项目：国家自然科学基金（61975017）；国家重点研发计划（2016YFC1301502）

通讯作者：吉训明（1970-），男，江苏南通人，博士生导师，主要从事脑卒中基础与临床、神经保护、脑静脉疾病等研究。
E-mail：jixm@ccmu.edu.cn

颅内动脉粥样硬化性狭窄（Intracranial Atherosclerosis Stenosis，ICAS）是缺血性脑卒中的重要病理基础，并与大动脉粥样硬化型脑梗死（Large-Artery Atherosclerotic Related Cerebral Infraction，LAACI）的发病机制密切相关。有文献表明，亚裔人种患缺血性脑卒中的人群中，颅内动脉粥样硬化导致的脑动脉狭窄的检出率明显较高，其也成为我国人群缺血性卒中的最常见病因[1, 2]，其他能引起LAACI的病因还有脑动脉炎症、动脉肌纤维发育不良、颅内血管痉挛、颅内感染、烟雾病等。依照TOAST病因分型标准，LAACI是累及大脑的颈内动脉、脑皮层动脉等及其分支的颅内大动脉粥样硬化性或纤维斑块造成脑血管管腔直径狭窄程度介于51%至99%。腔隙性脑梗死及大脑皮质的缺血性脑卒中多是由于脑动脉管腔的重度狭窄并且代偿血供不足所致[3]。ICAS、LAACI和其他心脑血管动脉硬化性疾病一样都属于受到多因素影响的多基因遗传性疾病，即多种外环境易感因素可能在多个基因位点上发挥作用，环境因素的长期积累刺激可以促进遗传基因变异效应的表达[4]，本文旨从病因学角度对此类疾病做一概述。

1 ICAS患病率的种属差异性

在不同种族、民族和性别的缺血性卒中患者中ICAS的发病率是不同的。有研究发现白色人种缺血性脑血管病患者颅内动脉病变的患病率为24%，黑人则为22%[5]，而在黄色人种脑梗死患者中，ICAS则占约33%~50%[6]。早在上世纪60年代，基于对脑血管DSA影像的研究，Meyer等[7]首次提出了颅内外动脉硬化病变分布的种属差异性，在非洲或拉美裔黑色人种中全脑血管多发动脉硬化性狭窄更为多见。而在高加索人种中颈动脉颅外段重度狭窄及闭塞的比例则明显较高。一些关于颈部大血管及脑动脉狭窄分布的种属差异性研究借助DSA和病理均表明一种趋势，即颈动脉狭窄在欧美白色人种发病率较高，而脑动脉狭窄的好发人群常见于亚裔，西班牙裔的黄色和黑色人种。ICAS患病率的种属差异性较为显著[8, 9]，随着全球经济文化一体化，越来越多的亚洲人生活方式日益西化，ICAS的患病率也有变化的趋势[10]，表现在颈部大血管狭窄的比例明显上升，并且常并发脑动脉狭窄[11]，比如国内有项研究发现患颈动脉，椎动脉狭窄患者占缺血性脑卒中人群中的五分之一，而颅内、外多发动脉狭窄的比率更高，可达35%以上[12]。另一项针对高加索人群的研究中指出ICAS而导致卒中或短暂性脑缺血发作（TIA）的病人，症状性ICAS最高可达84.3%[13]。ICAS的二级预防措施不达标，2年患者的卒中复发率可接近12%~14%[14]。

2 ICAS的分布及形成特点

颅内脑血管狭窄和闭塞常见部位位于大脑中动脉（MCA）的M1段、颈内动脉颅内的海绵窦段和岩段。而颈部大血管常见的狭窄部位包括，椎动脉开口处，颈总动脉分叉、颈内动脉颅外段等。由于MCA常呈直角从颈内动脉发出后急转向后上方沿侧裂上升，因此MCA起始部（M1段）易发生硬化斑块引发狭窄，类似的解剖生理机制，颈总动脉向外急分出颈内动脉，故颈内动脉起始处也好发动脉粥样硬化斑块导致血管管腔狭窄，但颈总动脉管腔较粗不易完全闭塞，因此成为TIA高发的病理生理基础[15]。2012年韩国的一项研究表明，在脑梗死病人中颅外动脉狭窄占27.1%[16]。颅内血管病变则以大脑中动脉及颈内动脉颅内段比例为主，前者约占43.8%，后者则可达10%以上[17]，且黄色人种颅内动脉狭窄病变有多发性分布的特点。在亚洲人群的ICAS中，多发颅内动脉狭窄（狭窄部位超过2处）比例显著高于单发颅内动脉狭窄的比例。

动脉硬化斑块的病理学改变也随头颈部位分布不同而异。比如颅外段颈动脉的狭窄或闭塞病例的斑块标本病理中常见病理类型有溃疡型及不稳定型，即斑块为大脂质核心和薄层纤维帽并存；而ICAS患者则表现出不同的病理学差异，即纤维型和钙化型的稳定斑块为著，鲜有溃疡斑块及脂质核心、出血、炎症改变等。现在通过先进的高清核磁(High-Resolution Magnetic Resonance Imaging, HRMR)及血管内超声（Intravenous Ultrasound，IVUS），OCT等手段对颅内外动脉硬化进行检查均可证实这些。不仅颅内、外血管动脉发生硬化的过程可能不同，而且不同种族、人群间脑血管形成的硬化斑块等化学成分可能也不尽相同[18]，这些研究都提示诱发颅内动脉硬化的各种高危因素可能存在着各自不同的分子遗传学背景，同理，如果我们采用相似的治疗方法针对不同的颅内、颅外动脉硬化病变时疗效就可能会不尽相同。因此未来对于ICAS的防治更应参考遗传易感性和传统危险因素两方面进行精准诊疗。

3 ICAS的独立危险因素

目前研究发现不仅ICAS的发生率有人种的差异性，其发病危险因素也同样具有种族分布差异[19]。这给ICAS高危人群的筛查提出更精准的要求，即高危因素的相关研究必须考虑在同种族内进行，跨种族的研究可能会因组内异质性的增加而干扰研究结果的准确性[20]。ICAS的危险因素分为可控与非可控两类。疾病和不良生活习惯为可控因素，如：高血压、冠心病、高血脂和吸烟、体重超标等；非可控因素则是指年龄、性别、种族、遗传等因素。高胆固醇血症、高血糖、高血压和高甘油三酯血症等一系列相关因素往往共存于一类患者，并认为这些危险因素聚集在一起可能是导致心脑血管疾病的潜在病因，这一组疾病被称为代谢综合征。与颅外血管相比，代谢综合征更易引起颅内血管的动脉粥样硬化。此外针对前、后循环ICAS可能有不同的高危因素，如吸烟、高脂血症、血肌酐升高常见于后循环的ICAS患者中，而前循环ICAS患者中更多见合并高血糖和既往卒中史。男性、糖尿病、高血压病、吸烟等现已被证实是单纯ICAS的独立危险因素[20]，二者首先直接损害血管内皮，从而导致血流动力学的紊乱，造成对血管壁内皮剪切应力的二次损伤，进而又诱发一系列免疫炎性反应，加重ICAS的动脉狭窄程度，造成恶性循环。

2型糖尿病也证实是高加索人ICAS的独立危险因素，其与脂蛋白Lp(a)的协同作用又可加重颅内动脉粥样硬化的病情；高敏C反应蛋白是炎性因子中已被证实的ICAS的危险因素，同时也是易致脑卒中再发的高危因素，但对无症状性ICAS患者的卒中发病风险尚缺乏预测性；腹型肥胖是较早被证实的心脑血管病的危险因素，其造成ICAS可能与脂肪组织的分泌功能及脂肪因子有关；脂代谢紊乱是动脉粥样硬化形成始动环节的重要危险因素，相对于颅外动脉而言，脂质沉积对颅内动脉狭窄起着重要的作用，然而引发动脉粥样硬化的病理机制较为复杂，既取决于低密度脂蛋白中的胆固醇核心的多少，又与胆固醇转运中起受体作用的载脂蛋白A1（apoA1）、载脂蛋白B（apoB）在体内的分布相关，然而载脂蛋白水平在体内较稳定，不易受到其他因素的影响。有研究发现血脂中的apoA1和apoB是缺血性心脑血管事件较强的独立预测因子，apoB是颈动脉狭窄的独立危险因素，apoA1则是对单纯ICAS有保护作用，而其他脂类参数罕见到这样的特性。apoB、apoA1的含量及apoB/apoA1比值反映了血浆中抗动脉粥样硬化和促动脉粥样硬化因素的平衡[21]，并与ICAS的数量和程度密切相关[22-24]；抗氧化物质在正常的颅内、外动脉分布中具有较明显的差异性，金属蛋白酶-9、超氧化物歧化酶等在脑动脉中含量更高可能与清除氧自由基、对抗动脉粥样硬化相关。但在ICAS患者脑动脉中，抗氧化物质的含量明显较低，由此推断抗氧化物质的缺乏也成为引发颅内动脉粥样硬化的高危因素。

4 ICAS与缺血性卒中的分子遗传学机制不尽相同

已有研究证实缺血性脑卒中的复发和ICAS的程度成正相关，即狭窄越重，脑卒中复发率越高，复发时间也越早。ICAS同时也是脑卒中的独立危险因素，另一方面ICAS与缺血性脑卒中又有着不尽相同的分子遗传学背景。目前对于缺血性脑卒中的遗传相关因素研究热点主要集中在心、脑动脉粥样硬化的病生理机制方面，如血管内皮细胞功能及血管张力调节、炎性机制的参与、脂代谢紊乱、同型半胱氨酸代谢及促凝血系统等主要环节的相关基因，已证实心脏冠状动脉及颈动脉粥样硬化都与易感基因的多态性有关[25, 26]。另一方面，参与同型半胱氨酸代谢、脂质代谢和促凝血功能等生理生化过程中的关键酶，如亚甲基四氢叶酸还原酶、血管紧张素转换酶、载脂蛋白E等的基因多态性都认为与脑梗死的发病机制相关。

载脂蛋白E基因（APOE）的S4位点突变提示与增加中国人脑梗死发病的风险相关，APOE基因多态性还证实与颈内动脉颅外段狭窄存在明显相关[27, 28]，而与ICAS无明显相关，提示了代谢相关易感基因与动脉粥样硬化血管具有选择性相关；内皮型一氧化氮合酶（eNOS）基因第7外显子894G/T单核苷酸突变与脑梗死有关[29]；血浆血小板活化因子（PAF-AH）的某些基因位点多态性证实与LAACI有关[30]等。脂质代谢紊乱、炎症等在分子信号通路层面互相叠加可形成级联放大，进而加速ICAS的病程。

高同型半胱氨酸血症（Hy-perhomocysteinemia，Hhcy）已被证实和脑卒中和ICAS密切相关，其可将二者患病风险提高2.5倍左右[31]，其也是缺血性脑卒中和颅内动脉粥样硬化性狭窄共同的独立

危险因素之一。MTHFR的C677T突变还是Hhcy和国人脑梗死共同的遗传风险因子之一。然而ICAS和MTHFR基因多态性没有关联[32]。

总体上看，某些与脑梗死相关的基因位点突变，并未发现与ICAS有关，但可能影响狭窄的颅内外分布，可以推测颅内、外动脉狭窄的分布虽然具有某些相同的危险因素，但ICAS的发生可能还受到其他遗传因素的调节或保护。研究ICAS、缺血性脑卒中等遗传相关性疾病的发病特点、危险因素、遗传学机制等对精准性干预动脉硬化性病变打下了基础。今后有必要对颅内动脉硬化进行更深入的病因学研究，从影像、遗传和分子生物学等不同角度对ICAS进行多维度的评估，有望找到对高危人群筛查及干预的靶点[33]。

参 考 文 献

[1] 王磊, 李文霞. 颅内动脉粥样硬化性狭窄程度与缺血性脑卒中复发相关性研究[J]. 中国医药科学, 2020, 10(6): 235-238.

[2] ARENILLAS J F. Intracranial atherosclerosis: current concepts[J]. Stroke, 2011, 42(1Suppl): S20-23.

[3] ADAMS H P JR, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in amulticenter clinical trial[J]. Stroke, 1993, 24(1): 35-41.

[4] LANKTREE M B, DICHGANS M, HEGELE R A. Advances in genomic analysis of stroke: what have we learned and where are we headed?[J]. Stroke, 2010, 41(4): 825-832.

[5] NICOLAIDES A N, KAKKOS S K, GRIMN M. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study[J]. Eur Vasc Endovasc Surg, 2005, 30(3): 275-284.

[6] WONG L K. Global burden of intracranial atherosclerosis [J]. Int J Stroke, 2006, 1(5):158-159.

[7] MEYER J S, BAUER R B. Medical treatment of spontaneous intracranial hemorrhage by the use of hypotensive drugs[J]. Neurology, 1962, 12: 36-47.

[8] SUH D C, LEE S H, KIM K R, et a1. Pattern of atherosclerotic carotid stenosis in Korean patients with stroke: different involvement of intracranial versus extracranial vessels[J]. AJNR Am J Neuroradiol 2003, 24 (2): 239-244.

[9] WBO-KEUN SEO, HWAN S YONG, SEONG-BEOM KOH, et a1. Correlation of coronary artery atherosclerosis with atherosclerosis of the intracranial cerebral artery and the extracra1nal carotid C artery[J]. Eur Neurol, 2008, 59 (6): 292-298.

[10] KIM Y D, CHOI H Y, CHO H J, et al. Increasing frequency and burden of cerebral artery atherosclerosis in Korean stroke patients[J]. Yonsei Med J, 2010, 51(3): 318-325.

[11] WANG Y, ZHAO X, LIU L, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study[J]. Stroke, 2014, 45(3): 663-669.

[12] 李斗, 王默力. 缺血性脑血管病患者脑动脉狭窄的分布特征及其危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(17): 1158-1162.

[13] TSIVGOULIS G, VADIKOLIAS K, HELIOPOULOS I, et al. Prevalence of symptomatic intracranial atherosclerosis in Caucasians: a prospective, multicenter, transcranial Doppler study[J]. JNeuroimaging, 2014(1), 24: 11-17.

[14] QURESHI A I, FELDMANN E, CAMILO R, et al. Intracranial atherosclerotic disease: an update[J]. Ann Neurol, 2009, 66(6): 730-738.

[15] 张晓晖, 张宝利, 王小沙, 等. 脑动脉狭窄分布特征及其危险因素的分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2010, 7(9): 467-472.

[16] KIM J S, NAH H W, PARK S M, et al. Risk factors and stroke mechanisms in atheosclerotic stroke: intracranial compared with extracranial and anterior compared with posterior circulation disease[J]. Stroke, 2012, 43(12): 3313-3318.

[17] 赵红梅, 陈茂刚, 樊新颖, 等. 脑缺血患者血管狭窄分布及其危险因素: 回顾性病例系列研究[J]. 国际脑血管病杂志, 2012, 20(10): 745-750.

[18] PAOLETTI R, BOLEGO C, POLI A, et al. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis[J]. Vasc Health Risk Manag, 2006, 2(2): 145-152.

[19] SIVGOULIS G, VADIKOLIAS K, HELIOPOULOS I, et a1. Prevalence of symptomatic intracranial atherosclerosis in Caucasians: a prospective, multicenter, transcranial Doppler study[J]. J Neuroimaging, 2014, 24(1): 11-17.

[20] 武剑, 赵臻妍, 黄镾, 等. 中国缺血性脑血管病患者脑动脉狭窄分布与危险因素的荟萃分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(29): 2396-2401.

[21] JUNYENT M, ZAMBON D, GILABEIRT R, et al. Carotid atherosclerosis in familial combined hyperlipidemia associated with ApoB/ApoA1 ratio[J]. Atherosclerosis, 2008, 197(2): 740-746.

[22] PARK J H, HONG K S, LEE E J, et a1. High levels of apolipoprotein B / AI ratio are associated with intraeranial

atherosclerotic stenosis[J]. Stroke, 2011, 42(11): 3040-3046.

[23] NESTEL P J, SIMES R J, DURRINGTON P, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis [J]. JAMA, 2012, 307(12): 1302-1309.

[24] KIM D E, KIM J Y, JEONG S W, et al. Association between changes in lipid-profiles and progression of symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis: a prospective multicenter study[J]. Stroke, 2012, 43(7): 1824-1830.

[25] DONG C, BEECHAM A, SLIFER S, et al. Genomewide linkage and peakwide association analyses of carotid plaque in caribbeanhispanics[J]. Stroke, 2010, 41(12): 2750-2756.

[26] RONALD J, RAJAGOPALAN R, CERRATO F, et al. Genetic variation in lpal2, lpa, and plg predicts plasma lipoprotein (a) level and carotid artery disease risk[J]. Stroke, 2011, 42(1): 2-9.

[27] GU L, SU L, CHEN Q, et al. Association between the apolipoprotein E gene polymorphism and ischemic stroke in Chinese populations: new data and meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(3): 853-859.

[28] CHUTINET A, SUWANWELA N C, SNABBOON T, et al. Association between genetic polymorphisms and sites of cervicocerebral artery atherosclerosis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012, 21(5): 379-385.

[29] SAIDI S, MALLAT S G, ALMAWI W Y, et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp, 4b/a, and-786T>C gene polymorphisms and the risk of ischemic stroke[J]. Acta Neurol Scand, 2010, 121(2): 114-119.

[30] 曹裕民, 张雄, 万鑫, 等. 血小板活化因子乙酰水解酶基因多态性与脑动脉粥样硬化性狭窄的关联性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(3): 138-142.

[31] 中华医学会神经病学分会. 中国脑血管病一级预防指南2015[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(8): 629-643.

[32] 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.

[33] KIM J S, BANG O Y. Medical treatment of intracranial atherosclerosis: an update[J]. Journal of Stroke, 2017, 19(3): 261-270.

[收稿日期] 2021-04-01

（上接第13页）

[62] EISSA M A L, LERNER L, ABDELFATAH E, et al. Promoter methylation of ADAMTS1 and BNC1 as potential biomarkers for early detection of pancreatic cancer in blood[J]. Clin Epigenetics, 2019, 11(1): 59.

[63] KAREMAKER I D, VERMEULEN M. Single-cell DNA methylation profiling: technologies and biological applications[J]. Trends Biotechnol, 2018, 36(9): 952-965.

[64] XU T M, GAO H Y. Hydroxymethylation and tumors: can 5-hydroxymethylation be used as a marker for tumor diagnosis and treatment? [J]. Hum Genomics, 2020, 14 (11): 68-77.

[65] CUI X L, NIE J, KU J, et al. A human tissue map of 5-hydroxymethylcytosines exhibits tissue specificity through gene and enhancer modulation[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 6161.

[66] RAND A C, JAIN M, EIZENGA J M, et al. Mapping DNA methylation with high-throughput nanopore sequencing[J]. Nat Methods, 2017, 14(4): 411-413.

[67] FAN J, SLOWIKOWSKI K, ZHANG F. Single-cell transcriptomics in cancer: computational challenges and opportunities[J]. Exp Mol Med, 2020, 52(9):1452-1465.

[68] MOSS J, MAGENHEIM J, NEIMAN D, et al. Comprehensive human cell-type methylation atlas reveals origins of circulating cell-free DNA in health and disease [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 5068.

[69] MCFARLAND J M, PAOLELLA B R, WARREN A, et al. Multiplexed single-cell transcriptional response profiling to define cancer vulnerabilities and therapeutic mechanism of action[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4296.

[70] MINERVINI C F, PARCIANTE E, IMPERA L, et al. Epitranscriptomics in normal and malignant hematopoiesis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6578.

[收稿日期] 2021-08-14