



电子、语音版

·论著·

ADAMTS 基因多态性与脑梗死体检患者颈动脉粥样硬化性斑块易损性及阿托伐他汀降脂疗效的相关性研究

刘永建¹, 邓永敏², 周谨¹, 闫晓婧¹, 杜志兴¹, 陈立涛¹, 张磊¹, 刘同方¹

1. 河北医科大学第一医院健康管理中心, 河北石家庄 050000

2. 河北医科大学第一医院儿科, 河北石家庄 050000

摘要:目的 探讨 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs, ADAMTS)基因多态性与脑梗死体检患者颈动脉粥样硬化性斑块易损性及阿托伐他汀降脂疗效的相关性。方法 收集2016年1月至2019年1月河北医科大学第一医院收治的684例脑梗死体检患者的临床资料,根据颈动脉超声检查结果分为稳定斑块组(338例)和易损斑块组(346例)。比较2组患者的一般资料、生化检测指标、ADAMTS rs402007(G/C)位点基因型及等位基因频率。采用 Logistic 回归分析探讨颈动脉粥样硬化性斑块易损性的危险因素和 ADAMTS 基因多态性与危险因素在颈动脉粥样硬化性斑块易损性中的交互作用。比较不同基因型患者阿托伐他汀降脂疗效,分析不同基因型与阿托伐他汀疗效的相关性。结果 稳定斑块组和易损斑块组糖尿病比例及低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平的比较差异有统计学意义($P<0.05$)。2组患者间 GG 基因型与 GC+CC 基因型分布的比较差异有统计学意义($P<0.05$)。糖尿病、LDL-C、HCY、FIB 是影响颈动脉粥样硬化性斑块易损性的危险因素($P<0.05$)。LDL-C 与 ADAMTS 基因 rs402007 位点存在交互作用($P<0.05$)。GG、GC、CC 基因型组阿托伐他汀降脂治疗有效率分别为 144 例(82.29%)、209 例(84.27%)、233 例(89.27%)。各基因型患者阿托伐他汀治疗前后血脂水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。稳定斑块组和易损斑块组治疗前、治疗后 LDL-C 水平,以及治疗后高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、TC 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。以 GG 基因型为参考,GC 基因型与阿托伐他汀治疗的疗效无相关性($P>0.05$),CC 基因型与疗效有相关性($P<0.05$)。结论 ADAMTS 基因多态性与颈动脉粥样硬化性斑块易损性存在相关性,与阿托伐他汀的降脂疗效存在相关。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(5): 48-53]

关键词:脑梗死; ADAMTS 基因; 基因多态性; 颈动脉粥样硬化; 斑块易损性; 阿托伐他汀

中图分类号: R743.3

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.05.009

Association of the gene polymorphism of ADAMTS with the vulnerability of carotid atherosclerotic plaque and the lipid-lowering efficacy of atorvastatin in patients with cerebral infarction

LIU Yongjian¹, DENG Yongmin², ZHOU Jin¹, YAN Xiaojing¹, DU Zhixing¹, CHEN Litao¹, ZHANG Lei¹, LIU Tongfang¹

1. Health Management Center, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

2. Department of Pediatrics, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Corresponding author: LIU Tongfang, Email: 1581045127@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the association of the gene polymorphism of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs (ADAMTS) with the vulnerability of carotid atherosclerotic plaque and the lipid-lowering efficacy of atorvastatin in patients with cerebral infarction. **Methods** Clinical data were collected from 684 patients with

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20190468)。

收稿日期:2022-08-10;修回日期:2022-10-31

作者简介:刘永建(1979—),男,主治医师,本科,主要从事心血管内科及健康管理的研究。

通信作者:刘同方(1984—),女,主管检验师,硕士,主要从事临床检验诊断学的研究。Email:1581045127@qq.com。

cerebral infarction who were admitted to The First Hospital of Hebei Medical University from January 2016 to January 2019, and according to the results of carotid artery sonography, they were divided into stable plaque group with 338 patients and vulnerable plaque group with 346 patients. The two groups were compared in terms of general information, biochemical parameters, and genotype and allele frequencies at *rs402007* (G/C) locus. A logistic regression analysis was used to investigate the risk factors for carotid atherosclerotic plaque vulnerability and the interaction between *rs402007* gene polymorphisms and risk factors in carotid atherosclerotic plaque vulnerability. The lipid-lowering efficacy of atorvastatin was compared between the patients with different genotypes, and the association between genotype and the efficacy of atorvastatin was analyzed. **Results** There were significant differences between the two groups in diabetes, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), homocysteine (HCY), and fibrinogen (FIB) ($P<0.05$). There were also significant differences in GG genotype and GC+CC genotype between the two groups ($P<0.05$). Diabetes, LDL-C, HCY, and FIB were risk factors for the vulnerability of carotid atherosclerotic plaque ($P<0.05$), and there was interaction between LDL-C and *rs402007* gene ($P<0.05$). The response rates of the GG, GC, and CC genotype were 82.29% (144 cases), 84.27% (209 cases), and 89.27% (233 cases), respectively. There were significant changes in blood lipid levels in the patients with different genotypes after treatment ($P<0.05$). There were significant differences between the two groups in LDL-C before and after treatment and high-density lipoprotein cholesterol, triglyceride, and total cholesterol after treatment ($P<0.05$). With GG genotype as a reference, there was no association between GC genotype and efficacy ($P>0.05$), and there was an association between CC genotype and efficacy ($P<0.05$). **Conclusions** ADAMTS gene polymorphism is associated with the vulnerability of carotid atherosclerotic plaque and the lipid-lowering efficacy of atorvastatin. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(5): 48–53]

Keywords: cerebral infarction; ADAMTS gene; genetic polymorphism; carotid atherosclerosis; plaque vulnerability; atorvastatin

急性脑梗死具有较高的发病率、致残率与病死率,多发于中老年人^[1]。随着人们生活习惯与饮食结构的变化,脑梗死发病群体呈现出年轻化的趋势^[2]。颈动脉粥样硬化是导致脑梗死发生的重要病理基础,可造成患者颈部动脉狭窄,降低患者脑部血流量,斑块处动脉壁变硬、变厚,斑块内部坏死组织与脂质结合沉积形成粥样物质,令管腔阻塞或血管壁破裂^[3]。颈动脉粥样硬化性斑块的形成与血管内皮细胞损伤、炎症反应、细胞外基质降解等过程关系密切^[4-5]。I型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs, ADAMTS)具有调控多种炎性因子参与炎症反应、参与细胞外基质降解、促进斑块纤维帽破裂及降低斑块稳定性等功能,其基因 *rs402007*(G/C)位点多态性与颈动脉粥样硬化、脑梗死存在相关性^[6-8]。他汀类药物能够改善血管内皮功能,抑制平滑肌细胞增殖与血小板聚集,具有较好的抗炎作用和稳定斑块的作用,常用于心脑血管疾病的治疗和预防^[9]。有研究提出 *rs402007*(G/C)位点的C等位基因能够影响他汀类药物的疗效^[10]。因此,本研究通过分析 *rs402007*(G/C)位点多态性与颈动脉粥样硬化斑块易损性及阿托伐他汀降脂疗效之间的相关性,探索颈动脉粥样硬化斑块易损性的易感基因,研究他汀类药物反应的遗传多态性,为急性脑梗死的预防和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2016年1月至2019年1月河北医科大学第一医

院收治的脑梗死体检患者684例作为研究对象,根据颈动脉超声检查结果将体检患者分为稳定斑块组(超声强回声伴声影、表面光滑、质地均匀,共338例)和易损斑块组^[11](超声低回声或回声强弱不均、表面高低不平、质地不均匀;混合型斑块纳入易损斑块组,共346例)。2组体检患者基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:①颅脑磁共振成像平扫及弥散加权成像检查,符合脑梗死诊断标准^[12];②颅脑磁共振血管成像、颈动脉超声、颅脑或颈部计算机体层成像(computed tomography, CT)血管成像,诊断病因为大动脉粥样硬化^[13];③初发脑梗死,且为急性期脑梗死;④临床资料完整。

排除标准:①合并心肌病、心内膜炎、瓣膜病等心脏疾病及附壁血栓、急性冠脉综合征;②合并恶性肿瘤;③合并严重肝肾功能疾病;④合并血液病;⑤入院前1个月内服用过他汀类药物。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料的收集 收集所有体检患者的一般资料,包括年龄、性别、血压、既往病史(糖尿病、高血压、脑血管病)、吸烟情况及颅脑CT、颈部CT血管成像、磁共振成像、颈动脉超声等影像学检查结果。

1.2.2 治疗方法 体检患者入院后完善各项检查,给予吸氧、降颅压、抗血小板聚集、改善循环、脑神经营养支持、控制血压、血糖等常规治疗,同时每日给予20 mg阿托伐他汀(口服)。

1.2.3 生化指标的检测 入院后和治疗3个月后使用酶联免疫试剂盒检测体检患者空腹静脉血的低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平。

1.2.4 基因检测 每位体检患者抽取2 mL空腹静脉血,提取全血DNA,测定DNA浓度和 A_{260}/A_{280} 比值,比值处于1.7~2.0的DNA样本用作PCR扩增模板。引物序列:正向5'-GGCGTCTTTGGGATGGAA-3',反向5'-CAGGAGACACCGCTCGTAG-3'。反应条件:95°C预变性2 min,95°C预变性45 s,56°C预变性45 s,72°C预变性1 min,循环35次;72°C延伸10 min。取PCR扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳,经溴化乙锭染色后用凝胶成像分析仪分析PCR产物特性。回收琼脂糖凝胶中的目的DNA片段,纯化后进行DNA测序。

1.3 疗效评定标准

疗效评定标准参照文献[14]。有效:治疗后患者头晕、头痛、四肢麻木等症状和体征有所改善,TC降低率 $\geq 10\%$,TG降低率 $\geq 20\%$,HDL-C降低 ≥ 0.104 mmol/L;无效:治疗后患者症状和体征无明显变化,TC降低率 $< 10\%$,TG降低率 $< 20\%$,HDL-C降低 < 0.104 mmol/L。降低率=(治疗

前水平-治疗后水平)/治疗前水平 $\times 100\%$;有效率=有效例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对收集到的数据进行分析处理。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组间均数比较采用成组 t 检验,3组间均数比较采用单因素方差分析;性别、病例数、基因型等计数资料以例数和百分率[$n(\%)$]表示,组间比较采用卡方检验。基因型及等位基因频率用基因计数法计算,等位基因频率=($2\times$ 纯合子数+杂合子数)/($2\times$ 受检人数)。使用Hardy-Weinberg平衡法则检验3组间基因型频率, $P>0.05$ 表示研究对象具有群体代表性。使用多因素Logistic回归分析探讨颈动脉粥样硬化性斑块易损性的危险因素、rs402007基因多态性与危险因素的交互作用及不同基因型与阿托伐他汀降脂疗效的相关性。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组体检患者一般资料与生化指标比较

2组体检患者年龄、性别、血压、高血压比例、脑血管病比例、吸烟比例、HDL-C水平、TG水平等指标的比较差异均无统计学意义($P>0.05$);糖尿病比例及LDL-C、TC、HCY、FIB水平等指标的比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组体检患者一般资料与生化指标比较结果

项目	稳定斑块组($n=338$)	易损斑块组($n=346$)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁; $(\bar{x}\pm s)$	68.24 \pm 9.72	68.79 \pm 9.16	0.762	0.446
性别[$n(\%)$]				
男	177(52.37)	193(55.78)	0.802	0.370
女	161(47.63)	153(44.22)		
血压/mmHg; $(\bar{x}\pm s)$				
舒张压	157.65 \pm 22.73	155.84 \pm 24.92	0.992	0.322
收缩压	88.35 \pm 10.74	87.89 \pm 10.78	0.559	0.576
糖尿病[$n(\%)$]				
是	66(19.53)	104(30.06)	10.153	0.001
否	272(80.47)	242(69.94)		
高血压[$n(\%)$]				
是	90(26.63)	95(27.46)	0.060	0.807
否	248(73.37)	251(72.54)		
脑血管病[$n(\%)$]				
是	116(34.32)	121(34.97)	0.032	0.858
否	222(65.68)	225(65.03)		
吸烟[$n(\%)$]				
是	86(25.44)	92(26.59)	0.117	0.733
否	252(74.56)	254(73.41)		
LDL-C/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	2.54 \pm 0.73	2.68 \pm 0.77	2.439	0.015
HDL-C/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	1.33 \pm 0.29	1.30 \pm 0.31	1.306	0.192
TG/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	1.62 \pm 0.88	1.70 \pm 1.01	1.103	0.270
TC/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	4.76 \pm 0.98	4.94 \pm 1.02	2.353	0.019
HCY/(μ mol/L); $(\bar{x}\pm s)$	14.26 \pm 5.37	15.21 \pm 5.74	2.234	0.026
FIB/(g/L); $(\bar{x}\pm s)$	3.54 \pm 0.95	3.72 \pm 1.03	2.374	0.018

注:LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇;TG=甘油三酯;TC=总胆固醇;HCY=同型半胱氨酸;FIB=纤维蛋白原。

2.2 2组体检患者基因型及等位基因频率比较

2组体检患者rs402007(G/C)位点基因型符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$),表明本研究的研究对象具有群体代表性(表2)。2组体检患者间GG基因型与GC+CC基因型分布的比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。ADAMTS基因rs402007位点测序结果见图1。

2.3 多因素Logistic回归分析颈动脉粥样硬化性斑块易损性的危险因素

多因素Logistic回归分析结果显示,糖尿病、LDL-C、HCY、FIB是影响颈动脉粥样硬化性斑块易损性的危险因素($P<0.05$),见图2。

2.4 ADAMTS基因多态性与危险因素在颈动脉粥样硬化性斑块易损性中的交互作用

将糖尿病、LDL-C、HCY、FIB与ADAMTS基因rs402007位点等指标纳入多因素Logistic回归模型进行交互作用分析,发现LDL-C与ADAMTS基因rs402007位点存在交互作用($P<0.05$)。见表4。

交互作用分析,发现LDL-C与ADAMTS基因rs402007位点存在交互作用($P<0.05$)。见表4。

2.5 不同基因型体检患者阿托伐他汀降脂疗效比较

GG基因型组体检患者治疗有效144例,有效率为82.29%;GC基因型组有效209例,有效率为84.27%;CC基因型组有效233例,有效率为89.27%。各基因型组间治疗前HDL-C、TG、TC水平的比较差异无统计学意义($P>0.05$);各基因型组间治疗前和治疗后LDL-C、治疗后HDL-C、治疗后TG、治疗后TC水平的比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

2.6 不同基因型与阿托伐他汀降脂疗效的相关性

Logistic回归分析结果显示,以GG基因型为参考,GC基因型与疗效无相关性($P>0.05$);CC基因型与疗效有相关性($P<0.05$)。见表6。

表2 2组体检患者基因型及等位基因频率比较

组别	例数	基因型[n(%)]			等位基因频率/%	
		GG	GC	CC	G	C
稳定斑块组	338	100(29.59)	113(33.43)	125(36.98)	313	363
易损斑块组	346	75(21.68)	135(39.02)	136(39.31)	285	407
χ^2 值		5.894			3.639	
P值		0.053			0.056	

表3 2组体检患者基因型频率比较

组别	例数	基因型[n(%)]	
		GG	GC+CC
稳定斑块组	338	100(29.59)	238(70.41)
易损斑块组	346	75(21.68)	271(78.32)
χ^2 值		5.618	
P值		0.018	

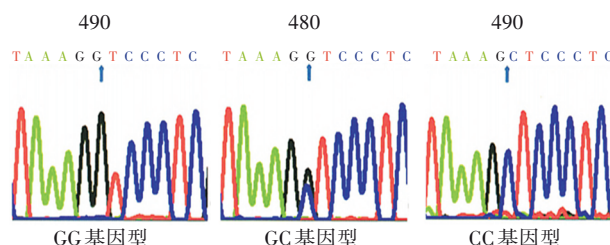


图1 ADAMTS基因RS402007位点测序结果

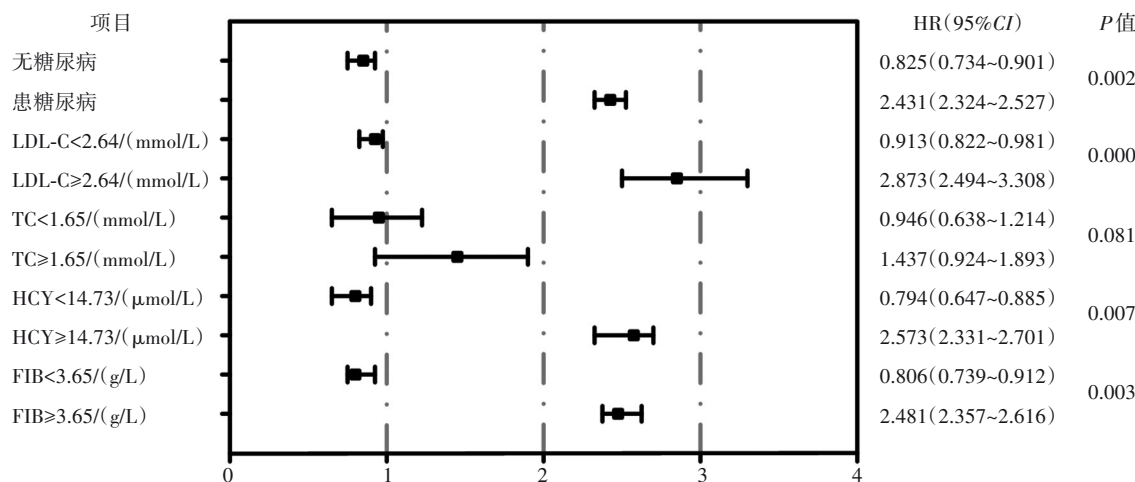


图2 影响颈动脉粥样硬化性斑块易损性的危险因素

表4 ADAMTS基因多态性与危险因素的交互作用

交互作用	基因型	b值	S _b 值	Wald χ ²	P值	OR值	95%CI
糖尿病与rs402007位点	GG	-0.024	0.621	0.002	0.264	0.976	0.658~1.496
	GC+CC	-0.135	0.675	0.040	0.371	0.874	0.623~1.377
LDL-C与rs402007位点	GG	0.921	0.453	4.138	0.020	2.513	2.343~2.729
	GC+CC	0.907	0.437	4.304	0.017	2.476	2.335~2.638
HCY与rs402007位点	GG	0.299	0.584	0.261	0.152	1.348	0.745~2.031
	GC+CC	0.423	0.569	0.552	0.239	1.526	0.958~2.136
FIB与rs402007位点	GG	0.200	0.641	0.097	0.316	1.221	0.674~1.905
	GC+CC	0.103	0.688	0.023	0.247	1.109	0.587~1.737

表5 不同基因型体检患者阿托伐他汀降脂疗效比较结果 (mmol/L; $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LDL-C		HDL-C		TG		TC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
GG基因型组	175	2.72±0.77	2.02±0.86	1.33±0.30	1.71±0.45	1.71±0.83	0.98±0.59	4.91±0.87	3.76±0.62
GC基因型组	248	2.57±0.75	1.84±0.81	1.30±0.28	1.74±0.44	1.65±1.03	0.91±0.62	4.75±1.01	3.57±0.84
CC基因型组	261	2.71±0.73	1.87±0.63	1.32±0.32	1.88±0.47	1.69±0.95	0.85±0.60	4.89±0.96	3.65±0.68
F值		2.004	2.194	0.271	3.765	0.191	2.232	0.185	2.543
P值		0.046	0.029	0.787	<0.001	0.848	0.026	0.853	0.011

表6 不同基因型与阿托伐他汀降脂疗效的相关性

基因型	b值	S _b 值	Wald χ ²	OR值	95%CI	P值
GC基因型	-0.715	0.673	1.130	0.489	0.216~1.374	0.588
CC基因型	0.973	0.429	5.149	2.647	2.425~2.903	0.037

3 讨论

ADAMTS是Zn²⁺依赖的分泌性金属蛋白酶,能够在多种心血管疾病中发挥作用^[15]。血管内皮生长因子受体磷酸化是血管生成和内皮增殖的主要途径^[16],ADAMTS通过血小板反应蛋白1型基序结合到血管内皮生长因子的肝素合区,阻断血管内皮生长因子受体磷酸化,抑制血管内皮增殖,还能够调节肿瘤坏死因子α、白细胞介素17、转化生长因子β1等相关炎症因子参与血管内皮细胞损伤^[17-18]。ADAMTS的另一项功能是水解细胞外基质,促进血管平滑肌细胞增殖及移位,这可导致血管平滑肌细胞侵入动脉内膜,引起动脉斑块形成^[19]。动脉粥样硬化斑块破裂则会刺激局部血栓迅速形成,导致血管出现狭窄或闭塞的情况。ADAMTS可促进蛋白酶释放,使斑块纤维帽成分降解,令动脉斑块稳定性下降,提高血管堵塞的风险^[20]。

长期以来的研究表明,基因的启动子区域周围发生基因突变或存在基因多态性能够影响其蛋白的表达^[21-22]。Lv等^[23]的研究报道称,ADAMTS基因的rs402007(G/C)位点与动脉粥样硬化相关。Peters等^[10]的研究发现,rs402007(G/C)位点CC基因型体检患者接受他汀类药物治疗后疗效优于GG、GC基因型的体检患者,由此推测rs402007(G/C)位点由G突变为C能够影响ADAMTS的表达,进而影响动脉粥样硬化的形成与易损性。本研究结

果显示,糖尿病、LDL-C、HCY、FIB是影响颈动脉粥样硬化性斑块易损性的危险因素,LDL-C与ADAMTS基因rs402007(G/C)位点存在交互作用,说明rs402007(G/C)位点多态性与颈动脉粥样硬化性斑块易损性存在相关性。与稳定斑块组相比,易损斑块组GG基因型体检患者比例较低,GC+CC基因型患者比例较高,提示C等位基因可能是动脉粥样硬化的易感基因,但其具体影响机制仍需进一步研究验证。

阿托伐他汀属羟甲戊二酰辅酶还原酶抑制剂,能够抑制内源性胆固醇的合成,降低机体LDL-C水平,保护血管内皮细胞,还能够抑制脂类在肝脏内沉积,是目前临床用于防治心脑血管疾病的基础药物^[24]。Xiang等^[25]的研究中提到,全基因组关联研究提示单核苷酸多态性与他汀类药物疗效存在相关性。在本研究中,以GG基因型为参考,GC基因型与阿托伐他汀疗效无显著相关性,而CC基因型与阿托伐他汀疗效存在相关性,提示ADAMTS基因rs402007(G/C)位点多态性与阿托伐他汀的降脂疗效存在相关性。

综上所述,ADAMTS基因rs402007(G/C)位点多态性与颈动脉粥样硬化性斑块易损性存在相关性,与阿托伐他汀的降脂疗效存在相关性。本研究存在一定的局限性:①样本来源仅限于本院体检患者,结论可能存在一定区域特殊性;②采用回顾性分析的方式进行研究,时间跨度较大,可能存在部分偏倚因素。

参 考 文 献

[1] 张冬,解战兵. 高原地区急性脑梗死患者静脉溶栓后出血转化的因素分析及列线图预测模型构建[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(5): 461-465.

- [2] ALMALKI WH, ALGHAMDI S, ALZHRANI A, et al. Emerging paradigms in treating cerebral infarction with nanotheranostics: opportunities and clinical challenges[J]. Drug Discov Today, 2021, 26(3): 826-835.
- [3] ZHANG HM, SONG MM, RUAN LT, et al. Von mises strain as a risk marker for vulnerability of carotid plaque: preliminary clinical evaluation of cerebral infarction[J]. Ultrasound Med Biol, 2019, 45(5): 1221-1233.
- [4] WANG RY, WANG M, YE JX, et al. Mechanism overview and target mining of atherosclerosis: endothelial cell injury in atherosclerosis is regulated by glycolysis (Review)[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(1): 65-76.
- [5] VISSCHER M, MOERMAN AM, BURGERS PC, et al. Data processing pipeline for lipid profiling of carotid atherosclerotic plaque with mass spectrometry imaging[J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2019, 30(9): 1790-1800.
- [6] ONG MHL, WONG HK, TENGKU - MUHAMMAD TS, et al. Proatherogenic proteoglycanase ADAMTS - 1 is down - regulated by lauric acid through PI3K and JNK signaling pathways in THP - 1 derived macrophages[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(3): 2631 - 2641.
- [7] MA ZH, MAO CF, JIA YT, et al. Extracellular matrix dynamics in vascular remodeling[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 319(3): C481-C499.
- [8] 吕晨铃,陈雅文,朱敏,等. ADAMTS-1基因多态性与急性大动脉粥样硬化性脑梗死的相关性[J]. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32(6): 844-848.
- [9] KOUSHKI K, SHAHBAZ SK, MASHAYEKHI K, et al. Anti-inflammatory action of statins in cardiovascular disease: the role of inflammasome and toll-like receptor pathways[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2021, 60(2): 175-199.
- [10] PETERS BJM, RODIN AS, KLUNGEL OH, et al. Variants of ADAMTS1 modify the effectiveness of statins in reducing the risk of myocardial infarction[J]. Pharmacogenet Genomics, 2010, 20(12): 766-774.
- [11] ZAMANI M, SKAGEN K, SCOTT H, et al. Advanced ultrasound methods in assessment of carotid plaque instability: a prospective multimodal study[J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 39.
- [12] 高长玉,吴成翰,赵建国,等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 136-144.
- [13] XIAO L, CHU W, WANG H. Color-coded duplex sonography vs. 3.0 Tesla magnetic resonance angiography for detection of intracranial stenosis of the internal carotid artery: a prospective cohort study[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(1): 473-480.
- [14] 文洪波,杨军,邹荣成,等. 阿托伐他汀与匹伐他汀对急性大动脉粥样硬化型脑梗死患者颈动脉斑块、血脂水平及安全性的影响[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(9): 1765-1769.
- [15] LI HM, ZHOU YC, SONG W, et al. Expression of ADAMTS - 1 mRNA in myocardium of viral heart disease mice and its clinical significance[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 153-158.
- [16] CHANDLER KB, LEON DR, KUANG J, et al. N-Glycosylation regulates ligand-dependent activation and signaling of vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2)[J]. J Biol Chem, 2019, 294(35): 13117-13130.
- [17] TAYMAN MA, KURGAN S, ÖNDER C, et al. A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin - 1 (ADAMTS - 1) levels in gingival crevicular fluid correlate with vascular endothelial growth factor-A, hypoxia-inducible factor-1 α , and clinical parameters in patients with advanced periodontitis[J]. J Periodontol, 2019, 90(10): 1182-1189.
- [18] GOKCE A, GOKCE EC, SUNGUROGLU A. Role of adams-1 in pleomorphic xanthoastrocytoma tumor cells progression[J]. Turk Neurosurg, 2021, 31(5): 731-739.
- [19] ARMUTCU F, DEMIRCAN K, YILDIRIM U, et al. Hypoxia causes important changes of extracellular matrix biomarkers and ADAMTS proteinases in the adriamycin-induced renal fibrosis model[J]. Nephrology (Carlton), 2019, 24(8): 863-875.
- [20] SUNA G, WOJAKOWSKI W, LYNCH M, et al. Extracellular matrix proteomics reveals interplay of aggrecan and aggrecanases in vascular remodeling of stented coronary arteries [J]. Circulation, 2018, 137(2): 166-183.
- [21] CAREY BS, POULTON KV, POLES A. Factors affecting HLA expression: a review[J]. Int J Immunogenet, 2019, 46(5): 307 -320.
- [22] TATEISHI - KARIMATA H, SUGIMOTO N. Roles of non - canonical structures of nucleic acids in cancer and neurodegenerative diseases[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(14): 7839-7855.
- [23] LV W, JIANG J, XU Y, et al. Abstracts of presentations at the Association of Clinical Scientists 143rd Meeting Louisville, KY May 11-14,2022[J]. Ann Clin Lab Sci, 2022, 52(3): 511-525.
- [24] VETHE NT, MUNKHAUGEN J, ANDERSEN AM, et al. A method for direct monitoring of atorvastatin adherence in cardiovascular disease prevention: quantification of the total exposure to parent drug and major metabolites using 2-channel chromatography and tandem mass spectrometry[J]. Ther Drug Monit, 2019, 41(1): 19-28.
- [25] XIANG Q, ZHANG XD, MU GY, et al. Correlation between single-nucleotide polymorphisms and statin-induced myopathy: a mixed-effects model meta-analysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(4): 569-581.

责任编辑:龚学民