

• 论 著 •

基于倾向性评分匹配探讨载脂蛋白 E 水平及其基因多态性与脑血栓形成的相关性分析*

黄 杰¹, 黄华玲^{2△}, 王 鹏³, 谢东德¹, 李海燕¹, 董少文¹

1. 南方医科大学附属佛山医院检验科, 广东佛山 528000; 2. 海南医学院热带医学与检验医学院, 海南海口 571199; 3. 南方医科大学附属佛山医院神经内科, 广东佛山 528000

摘 要:目的 基于倾向性评分匹配(PSM)探讨载脂蛋白(Apo)E 水平及其基因多态性与脑血栓形成的相关性。方法 选取 2019 年 12 月至 2021 年 1 月在南方医科大学附属佛山医院神经内科门诊拟诊为早期脑血栓形成的患者, 对其进行评估并随访 6 个月, 根据随访期间再次就诊的临床症状及影像学诊断结果, 将疑似患者(312 例)分为脑血栓组(144 例)和对照组(168 例)。采用 PSM 设计, 按 1:1 最邻近方法进行匹配, 有效平衡甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、ApoA、ApoB、D-二聚体、纤维蛋白原、空腹葡萄糖等与脑血栓形成相关危险因素后, 近似匹配成功 87 对。分析比较两组患者 ApoE 基因型、携带基因频率及不同 ApoE 基因型与 ApoE 水平的关系。结果 脑血栓组携带 $\epsilon 4$ 基因频率(57.47%)明显高于对照组(24.14%), 携带 $\epsilon 2$ 基因频率(17.24%)明显低于对照组(42.53%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 脑血栓组携带 $\epsilon 3$ 基因频率(77.01%)与对照组(83.91%)比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同 ApoE 基因型脑血栓组对应的血清 ApoE 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。无论是脑血栓组还是对照组, 携带一个或超过一个 $\epsilon 4$ 基因型时, 其对应的血清 ApoE 水平均明显高于其他基因型, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清高水平 ApoE 可能是脑血栓形成的独立危险因素, 且 $\epsilon 4$ 基因型是 ApoE 的高危基因型, 其对应的血清 ApoE 水平明显升高。ApoE 水平及其基因型可作为监测及早期评估脑血栓形成风险的新标志物。

关键词:载脂蛋白 E; 基因多态性; 脑血栓; 倾向性评分匹配

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.20.013

中图法分类号:R743.3;R446.1

文章编号:1673-4130(2022)20-2501-05

文献标志码:A

Correlation between ApoE level and its gene polymorphism and cerebral thrombosis based on propensity score matching*

HUANG Jie¹, HUANG Hualing^{2△}, WANG Peng³, XIE Dongde¹, LI Haiyan¹, DONG Shaowen¹

1. Department of Clinical Laboratory, Foshan Hospital Affiliated to Southern Medical University, Foshan, Guangdong 528000, China; 2. School of Tropical Medicine and Laboratory Medicine, Hainan Medical College, Haikou, Hainan 571199, China; 3. Department of Neurology, Foshan Hospital Affiliated to Southern Medical University, Foshan, Guangdong 528000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between apolipoprotein (Apo) E level and its gene polymorphism and cerebral thrombosis based on propensity score matching (PSM). **Methods** Patients who were suspected of early cerebral thrombosis in the outpatient Department of Neurology of Foshan Hospital Affiliated to Southern Medical University from December 2019 to January 2021 were selected for evaluation and followed up for 6 months. According to the clinical symptoms and imaging diagnosis results of re-visits during the follow-up period, suspected patients (312 cases) were divided into cerebral thrombosis group (144 cases) and control group (168 cases). PSM design was adopted and matched according to the 1:1 nearest neighbor method. After effectively balancing triglyceride, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, ApoA, ApoB, D-dimer, fibrinogen, fasting glucose and other risk factors related to cerebral thrombosis, 87 pairs were approximately matched successfully. ApoE genotypes, allele frequencies and the relationship between different ApoE genotypes and ApoE levels were compared between the two

* 基金项目: 广东省佛山市卫生健康局医学科研课题(20210371); 广东省佛山市“十三五”医学重点专科项目(FSZDZK135026)。

作者简介: 黄杰, 男, 主管技师, 主要从事医学检验项目临床应用价值研究。△ 通信作者, E-mail: 1549410787@qq.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20220914.1727.004.html\(2022-09-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20220914.1727.004.html(2022-09-15))

groups. **Results** The frequency of $\epsilon 4$ gene in cerebral thrombosis group (57.47%) was significantly higher than that in control group (24.14%), and the frequency of $\epsilon 2$ gene in cerebral thrombosis group (17.24%) was significantly lower than that in control group (42.53%), the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the frequency of carrying the $\epsilon 3$ gene between the cerebral thrombosis group (77.01%) and the control group (83.91%) ($P > 0.05$). Serum ApoE levels in cerebral thrombosis group with different ApoE genotypes were significantly higher than those in the control group with the same genotypes, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Whether in the cerebral thrombosis group or the control group, when one or more than one $\epsilon 4$ gene were carried, the corresponding serum ApoE levels were significantly higher than those of other genotypes, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** High serum level of ApoE may be an independent risk factor for cerebral thrombosis, and the $\epsilon 4$ gene is the high-risk genotype of ApoE, and its corresponding serum ApoE level significantly increases. ApoE level and its genotype could be used as a new marker to monitor and evaluate early the formation of cerebral thrombosis.

Key words: apolipoprotein E; gene polymorphism; cerebral thrombosis; propensity score matching

在我国住院的急性脑卒中患者中,3 个月内病死率为 9.0%~9.4%,致残率为 34.5%~37.1%^[1]。在脑卒中的发病常见因素中,约 60% 是因脑血栓形成导致。脑血栓是一种在脑血管内淤血、凝血倾向增加、脑血管管壁自身病变及脑血管血流减慢情况下,血液中的红细胞、纤维蛋白和血小板附着在血管壁上而形成的血栓,是由多种因素影响造成的疾病。有研究表明,脑血栓形成的危险因素包括高血压、高脂血症、高胆固醇、高血糖及部分血清载脂蛋白(Apo)标志物等^[2]。ApoE 是一种参与调节脂质代谢的多态性脂蛋白,ApoE 基因可通过产生多态性蛋白,参与脂蛋白的转化和代谢过程,其基因多态性决定血脂水平,与许多脑血管病的发生和发展相关^[3]。目前,虽已有部分关于 ApoE 基因多态性或 ApoE 水平与脑血栓形成的相关性研究,但很少有文献同时分析 ApoE 水平及其基因多态性与脑血栓形成的相关性。而且由于脑血栓形成的危险因素较多,容易造成混杂变量偏倚及数据偏差,导致部分专家与学者的研究结果不尽相同。倾向性评分匹配(PSM)已广泛应用于观察及临床非随机化数据的研究,根据 PSM 得出与实验组混杂影响因素分布均匀的对照组,从而减少偏倚^[4]。本研究旨在探讨 ApoE 水平及其基因多态性与脑血栓形成的相关性,为保证研究结果更具科学性 & 客观性,采用 PSM 方法,能够在设计和分析阶段有效平衡对照研究中与脑血栓形成相关危险变量的偏倚,从而获得 ApoE 各基因型与脑血栓形成的客观相关性数据,以及各基因型对应的血清 ApoE 水平,探讨 ApoE 水平及其基因型是否可作为用于监测及早期评估脑血栓形成的新标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 12 月至 2021 年 1 月在南方医科大学附属佛山医院神经内科门诊拟诊为早期脑血栓形成的 312 例患者作为研究对象,对其进行评估并随访 6 个月,根据随访期间再次就诊情况,结

合临床症状及影像学诊断结果,将疑似患者分为脑血栓组(144 例)和对照组(168 例)。其中男 148 例,女 164 例。纳入标准:符合文献[5]的相关诊断标准,包括:(1)临床症状,表现为头晕、乏力、肢体麻木、感觉障碍、构音障碍、意识障碍等;(2)神经专科检查,包括病理反射阳性,腹壁及提睾反射减弱或消失;(3)采用美国国立卫生研究院卒中量表对脑梗死进行评分,分数越高表示脑梗死对神经系统的影响程度越大;(4)颅脑 CT 血管造影(CTA)、磁共振成像(MRI)结果提示相关脑梗死责任病灶信息,CTA 明确有关血管闭塞或狭窄信息,多模式 MRI[包括弥散加权成像(DWI)、灌注加权成像(PWI)];DWI 发现缺血灶,确定病灶大小、部位,PWI 显示脑血流动力学改变。排除标准:(1)不愿意配合医学观察研究的患者;(2)有心、肝、肾功能异常的患者;(3)有血液感染、中枢神经系统感染、脑出血、脑肿瘤的患者。高血压判断标准则参照《中国急诊高血压诊疗专家共识(2017 修订版)》^[6]进行诊断及高血压级别分型。糖耐量异常的诊断标准参照文献[7]执行。收集记录患者首次就诊时的实验室检查项目数据:甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、ApoA、ApoB、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、空腹葡萄糖(Glu)、ApoE 及 ApoE 基因型等。

1.2 方法 血清 TG、TC、LDL-C、HDL-C、Glu、ApoA、ApoB、ApoE 等项目采用全自动生化分析仪(迈瑞 6000i)检测,前 5 项检测方法分别为胆固醇氧化酶法、选择性清除法、过氧化物酶清除法、免疫化学沉淀法、葡萄糖氧化酶法,后 3 项检测方法均为免疫透射比浊法。检测标本均为患者首次就诊时抽取的血液标本。标本前处理先使用含有促凝剂和惰性分离胶的真空采血管,将抽取的血液标本置于低速离心机以 5 000 r/min 离心 5 min,并在 2 h 内完成检测。D-D 与 FIB 则采用日本 Sysmex CS 5100 全自动凝血

仪进行检测,检测方法分别为免疫比浊法和凝固法。D-D 与 FIB 的血液标本为使用枸橼酸钠抗凝后的静脉外周血血浆,血液标本抽取时间与处理原则与生化标本相同。ApoE 基因检测通过留取以乙二胺四乙酸二钾抗凝的静脉血,在破碎细胞后,先以柱提法洗脱提纯目的基因,然后采用荧光定量 PCR 检测得到目的基因型别。以上所有检测项目及检测过程均严格按照各仪器标准操作规程进行操作,以保证结果的准确性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素分析,两组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $P_{25}/P_{50}/P_{75}$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 SPSS24.0 统计软件的 PSM 扩展程序对数据进行 PSM。采用 PSM 进行 1:1 最邻近方法匹配。匹配变量包括:性别、年龄、血压、TG、TC、LDL-C、HDL-C、ApoA、ApoB、D-D、FIB、Glu 等。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脑血栓组和对照组 PSM 前、后基线资料比较 研究对象共 312 例,其中脑血栓组 144 例,对照组 168 例。脑血栓组和对照组 PSM 前基础资料,如性别、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、HDL-C、ApoB、Glu 等比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。采用

PSM 对两组基础资料进行 1:1 近似 PSM 后成功匹配 87 对,各协变量均衡性得到提高,两组基础资料差异减小,均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 2。

2.2 脑血栓组和对照组 ApoE 基因型和基因携带分布情况比较 经 PSM 成功后的 87 对数据中,脑血栓组主要以 $\epsilon 3\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3\epsilon 4$ 及 $\epsilon 4\epsilon 4$ 3 种 ApoE 基因型组成,而对照组主要由 $\epsilon 2\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3\epsilon 3$ 和 $\epsilon 3\epsilon 4$ 3 种 ApoE 基因型组成。脑血栓组 $\epsilon 3\epsilon 4$ 及 $\epsilon 4\epsilon 4$ 基因型频率明显高于对照组, $\epsilon 2\epsilon 3$ 基因型频率明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);脑血栓组和对照组 $\epsilon 2\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2\epsilon 4$ 和 $\epsilon 3\epsilon 3$ 基因型频率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。脑血栓组携带 $\epsilon 4$ 基因频率明显高于对照组;携带 $\epsilon 2$ 基因频率明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 不同 ApoE 基因型在脑血栓组和对照组中 ApoE 水平比较 经过 PSM 成功后的 87 对数据中,不同 ApoE 基因型脑血栓组对应的 ApoE 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),高水平 ApoE 可能是脑血栓形成的独立危险因素;无论是脑血栓组还是对照组,携带一个或超过一个 $\epsilon 4$ 基因(≥ 1 个 $\epsilon 4$)时,其对应的 ApoE 水平均明显高于其他基因型,差异均有统计学意义($P < 0.05$), $\epsilon 4$ 基因型是 ApoE 的高危基因型。见表 4。

表 1 脑血栓组和对照组 PSM 前一般资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $P_{25}/P_{50}/P_{75}$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄 (岁)	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
		男	女					
脑血栓组	144	66(45.83)	78(54.17)	68.59±10.51	154.81±22.68	85.20±13.44	1.78±1.26	4.92±1.28
对照组	168	82(48.81)	86(51.19)	66.09±11.84	143.74±20.53	80.96±10.46	1.64±1.10	4.79±1.09
$\chi^2/t/Z$		3.952		1.198	4.517	3.066	1.026	1.012
<i>P</i>		0.035		0.051	0.024	0.041	0.310	0.312

组别	<i>n</i>	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ApoA (g/L)	ApoB (g/L)	Glu (mmol/L)	FIB (g/L)	D-D (g/L)
脑血栓组	144	1.04±0.25	3.26±1.13	1.18±0.20	1.02±0.27	7.35±2.85	3.54±1.39	0.40/0.69/0.99
对照组	168	1.15±0.27	3.04±1.05	1.17±0.16	0.94±0.26	6.29±1.86	3.31±0.98	0.27/0.76/0.94
$\chi^2/t/Z$		3.613	1.757	0.462	2.050	3.781	1.600	-1.535
<i>P</i>		0.043	0.080	0.638	0.015	0.018	0.111	0.125

表 2 脑血栓组和对照组 PSM 后一般资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $P_{25}/P_{50}/P_{75}$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄 (岁)	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
		男	女					
脑血栓组	87	43(49.43)	44(50.57)	69.39±10.68	153.75±20.04	84.01±14.13	1.79±1.12	4.96±1.46
对照组	87	44(50.57)	43(49.43)	69.19±11.64	147.67±19.79	80.59±10.85	1.68±1.01	4.75±1.08
$\chi^2/t/Z$		0.420		0.203	1.943	1.917	0.566	1.321
<i>P</i>		0.653		0.542	0.055	0.073	0.529	0.281

续表 2 脑血栓组 and 对照组 PSM 后一般资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $P_{25}/P_{50}/P_{75}$]								
组别	n	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ApoA (g/L)	ApoB (g/L)	Glu (mmol/L)	FIB (g/L)	D-D (g/L)
脑血栓组	87	1.08±0.24	3.45±1.72	1.12±0.20	0.98±0.26	7.11±2.53	3.59±1.54	0.46/0.72/0.94
对照组	87	1.16±0.24	3.15±0.97	1.14±0.15	0.94±0.23	6.82±2.10	3.29±1.24	0.27/0.57/0.94
$\chi^2/t/Z$		-1.056	1.812	1.505	1.215	1.748	1.419	-1.921
P		0.400	0.068	0.115	0.108	0.061	0.219	0.052

表 3 脑血栓组和对照组 ApoE 基因型和基因携带率分布情况比较[<i>n</i> (%)]										
组别	<i>n</i>	ε2ε2	ε2ε3	ε2ε4	ε3ε3	ε3ε4	ε4ε4	携带 ε2	携带 ε3	携带 ε4
脑血栓组	87	1(1.15)	6(6.90)	8(9.20)	30(34.48)	31(35.63)	11(12.64)	15(17.24)	67(77.01)	50(57.47)
对照组	87	5(5.75)	25(28.74)	7(8.05)	36(41.38)	12(13.79)	2(2.30)	37(42.53)	73(83.91)	21(24.14)
χ ²		2.762	14.170	0.050	0.879	11.150	6.734	12.510	1.316	20.010
<i>P</i>		0.097	0.001	0.822	0.349	0.001	0.009	0.001	0.251	0.001

表 4 不同 ApoE 基因型在脑血栓组 and 对照组中 ApoE 水平比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)						
ApoE 基因型	脑血栓组		对照组		t	P
	n	ApoE	n	ApoE		
ε2ε2+ε2ε3	7	57.83±8.41	30	45.05±13.41	2.400	0.022
ε3ε3	30	60.71±7.22	36	46.25±12.59	5.590	0.001
≥1 个 ε4	50	68.27±13.26	21	58.31±10.77	3.043	0.003
F		5.516		8.089		
P		0.006		0.001		

3 讨 论

脑卒中是全球第二大死亡原因,也是致残的主要原因,而脑血栓形成是脑卒中最常见的发病原因,占全部脑卒中的 60%左右^[8]。急需通过早期、快速、全面检查和评估来预测脑血栓形成的风险,并尽早进行临床干预及治疗,有助于做好疾病的一级预防。然而,临床上常规颅脑 MRI 检查评估并无法明显提高早期脑血栓形成的诊治效率,因为严格的急性脑梗死诊治定义与影像学检查结果本身就密不可分^[9]。所以,想要在早期对急性脑梗死进行病情恶化的可能性预测,需要更多的实验室诊断技术加以实现。目前,在与脑血栓形成相关的研究领域,有关 ApoE 的研究正逐步成为新的热点。有研究表明,血清 ApoE 是脑血栓形成的危险因素, ApoE 基因多态性与脑血栓的形成存在相关性,但是与脑血栓形成相关的危险因素较多,包括血压、血脂、血糖及机体血液的高凝状态,以及血管本身的病变等^[10],并且各因素之间也存在相互影响。有研究表明,携带 ApoE-ε4 基因型的脑卒中患者 TC 和 LDL-C 水平均明显高于携带 ε2 和 ε3 基因型的患者,得出 ApoE 基因多态性与缺血性脑卒中发病存在关联^[11]。但是,血脂水平早已被证实是脑血栓形成的危险因素之一^[12]。究竟是血脂的总体水平导致了脑血栓形成的风险,还是其中的 ApoE 基因型

起到决定性作用?为解决这个变量间偏倚的问题,本研究采用 PSM 方法,在实验设计和分析阶段有效平衡对照研究中与脑血栓形成相关危险变量的偏倚,以便提高 ApoE 基因与脑血栓形成相关性研究结果的准确性及可信度。

ApoE 基因主要通过影响脂蛋白对脂类的转运而影响血脂水平。ApoE 基因包括 3 种基因亚型(ε2、ε3、ε4)和 6 种表型(ε2 ε2、ε2 ε3、ε2 ε4、ε3 ε3、ε3 ε4、ε4 ε4)^[13]。本研究结果显示,脑血栓组 ε3ε4 及 ε4ε4 基因型频率明显高于对照组,也就是说脑血栓组携带 ε4 基因的频率明显高于对照组,这与 SMITH^[14]的研究结果一致。脂质代谢基因影响动脉粥样硬化形成的病理过程^[15],ε4 基因是导致动脉粥样硬化的独立危险因素,与个体血浆 TC 水平升高及心脑血管病的发生具有相关性^[16];相反,ε2 基因能够降低血浆 TC 水平^[17],从而降低脑血栓形成的风险。CHOWDHURY 等^[18]的研究证实,ε2 和 ε4 基因所产生的蛋白质产物具有对脂蛋白的分离和反向影响。所以,本研究对照组携带 ε2 基因频率更高,具有准确性及科学性。而携带 ε3 基因频率在两组间的差异无统计学意义($P>0.05$),主要是因为 ε3 基因最为常见,并且其产生的 ApoE 多态性脂蛋白被认为并不是高风险的脂蛋白^[19]。

李秀锋等^[20]研究发现, $\epsilon 4$ 基因的存在会影响血清中脂蛋白水平。本研究通过分析脑血栓组和对照组不同基因型所对应的 ApoE 水平发现, 无论是脑血栓组还是对照组, 携带 $\epsilon 4$ 基因型时, 其对应的 ApoE 水平均高于其他基因型, 同样证实了 $\epsilon 4$ 基因影响血清 ApoE 水平。此外, 脑血栓组不同 ApoE 基因型对应的 ApoE 水平均明显高于对照组同种基因型, 也就是说脑血栓患者血清中 ApoE 水平更高, 这与黄柳等^[21]的研究结果一致。有研究结果提示, 动脉粥样硬化严重程度与 ApoE 启动子多态性可能存在联系, 参与调控 ApoE 转录的过程。此外, 脑梗死患者血清 ApoE 水平明显增高, 除含有高危基因 ($\epsilon 4$ 基因) 外, 还可能与神经源性 ApoE 增加有关^[22], 具体机制可能与 MTHFR C677T 基因多态性有关。

综上所述, 本研究采用 PSM 对研究过程中的混杂因素与数据偏倚进行有效平衡后, 得出 ApoE 水平及其基因多态性与脑血栓的形成有关。脑血栓形成患者血清 ApoE 水平明显升高, 通过监测血清 ApoE 水平变化可用于早期评估脑血栓形成的风险; 而 $\epsilon 4$ 是 ApoE 的高危基因型, 其对应的血清 ApoE 水平增加幅度明显高于 $\epsilon 2$ 和 $\epsilon 3$ 基因型。所以, 同时监测 ApoE 水平及其基因多态性, 对辅助脑血栓形成的早期诊治及预防具有较大的临床应用价值。

参考文献

- [1] SOMMER C J. Ischemic stroke: experimental models and reality [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(2): 245-261.
- [2] 陆昆婕, 黄杰, 周少雄. 早期脑血栓形成相关危险因素分析[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(8): 1072-1075.
- [3] LAMAR M, YU L, RUBIN L H, et al. APOE genotypes as a risk factor for age-dependent accumulation of cerebrovascular disease in older adults [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(2): 258-266.
- [4] 加依娜·拉兹别克, 张燕, 李德洋, 等. 基于倾向性评分分析肝功能评估不同性别代谢综合征的价值研究[J]. *现代预防医学*, 2021, 48(21): 4006-4011.
- [5] 管天媛, 肖伊宁, 吕佩源. 近年来缺血性脑卒中临床诊治进展[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(6): 658-660.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会, 中国高血压联盟, 北京高血压防治协会. 中国急诊高血压诊疗专家共识(2017 修订版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(5): 421-433.
- [7] 娜迪拉, 魏巍, 卢雪玲. 2 型糖尿病合并缺血性脑卒中患者采用强化降糖方案治疗的临床效果[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(21): 67-70.
- [8] JOHNSTON K C, BRUNO A, PAULS Q, et al. Intensive vs standard treatment of hyperglycemia and functional outcome in patients with acute ischemic stroke: the SHINE

- randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 322(4): 326-335.
- [9] KLEINDORFER D, KHOURY J, ALWELL K, et al. The impact of Magnetic Resonance Imaging (MRI) on ischemic stroke detection and incidence: minimal impact within a population-based study [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15(1): 16-23.
- [10] 林思宁, 李建民, 张云鹤, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性与血脂代谢及神经系统疾病关系[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(16): 1818-1820.
- [11] 夏皓, 吴赛珠. ApoE 基因多态性与血脂、缺血性脑卒中的相关性分析[J]. *广州医科大学学报*, 2020, 48(6): 15-17.
- [12] 李志强. 中老年人血脂水平及其变化值与脑卒中发生风险的关联性研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [13] SHATWAN I M, WINTHER K H, ELLAHI B, et al. Association of apolipoprotein E gene polymorphisms with blood lipids and their interaction with dietary factors [J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 98.
- [14] SMITH J D. Apolipoprotein E4: an allele associated with many diseases [J]. *Ann Med*, 2000, 32(2): 118-127.
- [15] CHOW Y L, TEH L K, CHYI L H, et al. Lipid metabolism genes in stroke pathogenesis: the atherosclerosis [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(34): 4261-4271.
- [16] IRIE F, FITZPATRICK A L, LOPEZ O L, et al. Enhanced risk for alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and apoe $\epsilon 4$: the cardiovascular health study cognition study [J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(1): 89-93.
- [17] GONG K, CHEN Y H, LIU W, et al. Global research trends of apolipoprotein e in central nervous system: a scientometric analysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107919.
- [18] CHOWDHURY A H, YOKOYAMA T, KOKUBO Y, et al. Apolipoprotein E genetic polymorphism and stroke subtypes in a Bangladeshi hospital-based study [J]. *J Epidemiol*, 2001, 11(3): 131-138.
- [19] 莫巧璇, 黄声淳, 吕微风. ApoE 基因型多态性与血脂水平相关性研究及风险评估[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(13): 1593-1597.
- [20] 李秀锋, 高征, 刘艳慧, 等. 体检人群载脂蛋白 E 基因型与血清小而密低密度脂蛋白胆固醇的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(22): 2754-2757.
- [21] 黄柳, 戴昕好, 田雪, 等. ApoE 基因型与颈动脉粥样硬化及脑梗死的相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(8): 1287-1291.
- [22] 李佳, 林荫, 吉训琦, 等. 载脂蛋白 E 和 MTHFR C677T 基因多态性与精神分裂症及患者认知功能的关联性[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(18): 2391-2394.

(收稿日期: 2021-10-25 修回日期: 2022-05-20)