

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.04.010
文章编号: 1005-8982 (2024) 04-0066-06

临床研究·论著

MTHFR 基因多态性对脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后出血性转化的影响*

陆景红¹, 王训²

(1. 安徽医科大学附属阜阳人民医院 神经内科, 安徽 阜阳 236004; 2. 安徽中医学院
神经病学研究所附属医院 神经内科, 安徽 合肥 230061)

摘要: **目的** 分析亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因多态性对脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后出血性转化(HT)的影响。**方法** 回顾性分析2020年7月—2023年7月在安徽医科大学附属阜阳人民医院接受治疗的120例脑梗死患者的临床资料。依据治疗后24~72 h HT发生情况分为HT组(15例)、无HT组(105例)。比较两组基线资料、MTHFR基因多态性、纤维蛋白原(Fib)、同型半胱氨酸(Hcy)。采用多因素一般Logistic回归模型分析脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后HT发生的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析入院时美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、Hcy预测脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后HT发生的价值。**结果** HT组心房颤动发生率、MTHFR基因型677CT占比、入院时NIHSS评分、Hcy水平均高于无HT组($P < 0.05$)。多因素一般Logistic回归分析结果显示:心房颤动史[$\hat{OR}=1.478$ (95% CI: 1.126, 1.940)]、入院时NIHSS评分升高[$\hat{OR}=1.656$ (95% CI: 1.125, 2.438)]、MTHFR基因型为677CT [$\hat{OR}=1.871/2.362$ (95% CI: 1.052, 3.328/1.081, 4.652)]、Hcy水平升高[$\hat{OR}=2.149$ (95% CI: 1.108, 4.168)]均为脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后HT发生的危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,入院时NIHSS评分、Hcy均可预测脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后HT发生,其敏感性分别为80.0%(95% CI: 0.765, 0.883)、73.3%(95% CI: 0.717, 0.834),特异性分别为74.3%(95% CI: 0.659, 0.817)、74.3%(95% CI: 0.824, 0.931)。677CT型患者Hcy水平高于677CC、677TT型患者($P < 0.05$)。**结论** 心房颤动、MTHFR基因型、入院时NIHSS评分、Hcy均为影响脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后HT发生的重要因素,临床应结合以上指标对高危患者进行重点筛查,尽早采取干预措施。

关键词: 脑梗死; 基因多态性; 亚甲基四氢叶酸还原酶; 阿替普酶; 出血性转化
中图分类号: R743.33 **文献标识码:** A

Effect of MTHFR gene polymorphism on hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with alteplase in patients with cerebral infarction*

Lu Jing-hong¹, Wang Xun²

(1. Department of Neurology, Fuyang People's Hospital of Anhui Medical University, Fuyang, Anhui 236004, China; 2. Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Institute of Neurology, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230061, China)

Abstract: Objective To analyze the effect of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism on hemorrhagic transformation (HT) after intravenous thrombolysis with alteplase in patients with

收稿日期: 2023-09-18

* 基金项目: 安徽省自然科学基金青年基金(No: 2008085QH431)

[通信作者] 王训, E-mail: lujinhong2002@126.com; Tel: 13605519595

cerebral infarction. **Methods** The clinical data of 120 patients with cerebral infarction who received treatment in Fuyang People's Hospital of Anhui Medical University from July 2020 to July 2023 were retrospectively analyzed. The patients were divided into HT group ($n = 15$) and non-HT group ($n = 105$) according to the occurrence of HT 24 to 72 hours after the treatment. The baseline data, MTHFR gene polymorphisms and levels of fibrinogen (Fib) and homocysteine (Hcy) of the two groups were compared. Multivariable Logistic regression analysis was performed to determine the risk factors for HT after intravenous thrombolysis with alteplase in patients with cerebral infarction. The value of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission and that of the level of Hcy in predicting HT in patients with cerebral infarction after intravenous thrombolysis with alteplase were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The incidence of atrial fibrillation, the proportion of the MTHFR 677CT polymorphism, the NIHSS score at admission, and the level of Hcy were higher in the HT group than those in the non-HT group ($P < 0.05$). Multivariable Logistic regression analysis revealed that history of atrial fibrillation [$\hat{OR} = 1.478$ (95% CI: 1.126, 1.940)], high NIHSS scores at admission [$\hat{OR} = 1.656$ (95% CI: 1.125, 2.438)], MTHFR 677CT polymorphism [$\hat{OR} = 1.871/2.362$ (95% CI: 1.052, 3.328/1.081, 4.652)], and increased levels of Hcy [$\hat{OR} = 2.149$ (95% CI: 1.108, 4.168)] were risk factors for HT after intravenous thrombolysis with alteplase in patients with cerebral infarction ($P < 0.05$). ROC curve analysis confirmed that both NIHSS scores at admission and levels of Hcy could predict the occurrence of HT after intravenous thrombolysis with alteplase in patients with cerebral infarction, with sensitivities being 80.0% (95% CI: 0.765, 0.883) and 73.3% (95% CI: 0.717, 0.834), and specificities being 74.3% (95% CI: 0.659, 0.817) and 74.3% (95% CI: 0.824, 0.931). The level of Hcy in patients with MTHFR 677CT polymorphism was higher than that in those with MTHFR 677CC and 677TT polymorphisms ($P < 0.05$). **Conclusions** History of atrial fibrillation, MTHFR gene polymorphism, NIHSS scores at admission and levels of Hcy are all important factors affecting the occurrence of HT after intravenous thrombolytic therapy with alteplase in patients with cerebral infarction. These indicators should be included in clinical screening of high-risk patients to facilitate early intervention.

Keywords: cerebral infarction; gene polymorphism; methylene tetrahydrofolate reductase; alteplase; hemorrhagic transformation

脑梗死是一种临床常见的脑血管疾病,多是由于颅内、颈部动脉血栓或粥样硬化斑块破裂导致颅内血流供应动脉出现狭窄或堵塞,脑血供突然中断,脑组织出现缺血缺氧性坏死,具有较高致残或病死率,对患者及其家庭造成严重的心理及经济压力^[1-2]。溶栓治疗是目前临床治疗脑梗死的主要方法,可通过迅速降解堵塞管腔内纤维蛋白,溶解消除血管内血栓,恢复脑组织血氧再灌注,稳定血流动力学,但具有一定的出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)或再次梗死风险^[3]。阿替普酶是近年来一种新型的局部强效抗血栓药物,通过选择性激活血栓中纤溶酶原,促进缺血区域的血液灌注恢复。与尿激酶比较,HT发生风险较低,但若出现HT将直接增加患者死亡风险,因此尽早明确阿替普酶静脉溶栓后HT发生的影响因素,对改善患者预后具有重要意义^[4-5]。孔涛等^[6]研究指出,同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是预测脑梗死预后的重要指标,而亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)作为Hcy

再甲基化代谢途径中的关键酶,在脑梗死患者HT发生中扮演何种角色尚需进一步研究。本研究分析MTHFR基因多态性对脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后HT发生的影响,进一步明确脑梗死患者治疗后HT发生的危险因素,为改善患者预后提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2020年7月—2023年7月在安徽医科大学附属阜阳人民医院接受治疗的脑梗死患者120例临床资料。其中,男性82例,女性38例;年龄51~79岁,平均(64.93±10.67)岁;体质指数(body mass index, BMI)20~26 kg/m²,平均(23.12±2.65)kg/m²;合并症:糖尿病25例,高血压36例,高血脂64例;吸烟史40例,饮酒史75例,心房颤动史34例;入院时美国国立卫生院卒中量表(the National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分8~22分,平均(14.87±3.62)分。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①经CT、MRI等影像学检查确诊,脑梗死诊断标准参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[7];②治疗前患者NIHSS评分>22分;③发病至入院时间≤4.5 h;④临床资料完整;⑤患者及其家属对本研究知情同意。

1.2.2 排除标准 ①合并其他恶性肿瘤;②体内活动性出血或存在出血倾向;③凝血功能异常;④出血性脑卒中;⑤入组前1周有颅脑外伤、外科手术或动脉穿刺史;⑥临床资料缺失。

1.3 方法

1.3.1 分组 溶栓治疗后24~72 h所有患者进行CT、MRI等影像学检查,统计HT发生情况,分为:①出血性梗死(hemorrhagic infarction, HI)。沿梗死区边缘呈现点状出血为HI-1型,梗死区内呈现点片状无占位效应出血为HI-2型。②脑实质出血(parenchymal hemorrhage, PH)。梗死区血肿面积≤30%,伴有轻度占位效应为PH-1型;梗死区血肿面积>30%,伴有明显占位效应或梗死区域出现新血灶为PH-2型^[8]。

1.3.2 治疗方法 所有患者行阿替普酶静脉溶栓,药物剂量为0.9 mg/kg且总使用剂量≤90 mg,首先于1 min内静脉推注总药量的10%,剩余90%持续缓慢静滴60 min。

1.3.3 基线资料收集 患者入院后均收集年龄、性别、BMI、合并症、吸烟史、饮酒史、溶栓前服用抗血小板药物情况等基本资料,并检测NIHSS评分、影像学检查等。

1.3.4 MTHFR 基因多态性检测 患者入院后采集清晨空腹静脉血5 mL,与乙二胺四乙酸混合抗凝后在-80 ℃条件下进行保存,采用AMPurea XPDNA基因组提取试剂盒(北京智劼科技有限公司)提取DNA,经双蒸水溶解后检测样本纯度,将合格的样本置于-80 ℃冰箱冷冻保存待用。用上海生工生物工程股份有限公司合成的引物行聚合酶链反应扩增,并对MTHFR基因位点进行基因分型,正向引物:5'-GTGTGGGAGCTTGGAGCAAT-3',反向引物:5'-GAAAAGCTGCGTGATGATGA-3',长度18~27 bp。反应体系:DNA模板(0.1 μg)1 μL, dNTPs(10 mmol/L)0.5 μL、正反向引物各0.5 μL, Taq酶0.5 μL,双蒸水19.5 μL。反应

条件:95 ℃预变性5 min、95 ℃变性90 s、58 ℃退火30 s、72 ℃延伸45 s,共38个循环,72 ℃继续延伸8 min。选取DNA样本以离子水为对照,放置于超微量分光光度计,使用琼脂糖凝胶电泳检测样本完整性,电压4 V/min,1%琼脂糖凝胶电泳30 min,待凝胶成像后观察DNA胶带,使用去离子水调节DNA浓度至15~20 ng/μL,记录并比较两组检查结果。

1.3.5 纤维蛋白原(Fibrinogen, Fib)、Hcy 患者入院后采集清晨空腹静脉血5 mL,使用全自动生化分析仪(济南鑫润医疗设备有限公司, BK-600)检测Fib、Hcy水平。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用单因素方差分析,进一步两两比较用LSD-*t*检验。采用多因素一般Logistic回归模型分析脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后HT发生的危险因素。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后HT发生情况

溶栓治疗后24~72 h对120例脑梗死患者行颅脑CT检测,15例(12.50%)发生HT,其中HI-1型6例(40.00%), HI-2型5例(33.33%), PH-1型2例(13.33%), PH-2型2例(13.33%);105例(87.50%)脑梗死患者未发生HT。

2.2 脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后HT发生的单因素分析

两组性别、年龄、BMI、合并症、吸烟史、饮酒史、收缩压、舒张压、溶栓前服用抗血小板药物占比、Fib水平比较,经*t*或 χ^2 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

两组心房颤动、MTHFR基因多态性、入院时NIHSS评分及Hcy水平比较,经*t*或 χ^2 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);HT组心房颤动发生率、MTHFR基因型677CT占比、入院时NIHSS评分、Hcy水平均高于无HT组。见表1。

表 1 脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后 HT 发生的单因素分析

组别	n	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	合并症 例(%)			吸烟史 例(%)	饮酒史 例(%)	心房颤动 例(%)
					糖尿病	高血压	高血脂			
HT 组	15	9/6	65.12 ± 10.64	23.46 ± 2.81	4(26.67)	6(40.00)	10(66.67)	8(53.33)	11(73.33)	7(46.67)
无 HT 组	105	73/32	64.87 ± 10.25	22.85 ± 2.43	21(20.00)	30(28.57)	54(51.43)	32(30.48)	64(60.95)	27(25.71)
χ^2/t 值		0.550	0.088	0.892	0.354	0.816	1.225	3.086	0.858	2.838
P 值		0.458	0.930	0.374	0.552	0.366	0.268	0.079	0.354	0.029

组别	收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	入院时 NIHSS 评分 ($\bar{x} \pm s$)	溶栓前服用抗血 小板药物 例(%)	MTHFR 基因多态性 例(%)			Fib/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	Hcy/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)
					677CC	677CT	677TT		
HT 组	155.31 ± 20.84	87.32 ± 9.43	16.43 ± 4.81	5(33.33)	8(53.33)	10(66.67)	6(40.00)	3.57 ± 1.12	27.31 ± 6.24
无 HT 组	153.67 ± 20.26	86.85 ± 9.17	12.14 ± 3.56	37(35.24)	35(33.33)	31(29.52)	43(40.95)	3.13 ± 1.07	22.37 ± 3.26
χ^2/t 值	0.292	0.185	5.244	0.021	2.283	8.050	0.005	1.481	4.785
P 值	0.771	0.854	0.000	0.885	0.131	0.005	0.944	0.141	0.005

2.3 脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后 HT 发生的多因素一般 Logistic 回归分析

以 HT 发生作为因变量 (无 HT=0, 有 HT=1), 将单因素分析中差异有统计学意义的因素: 心房颤动史 (无=0, 有=1)、入院时 NIHSS 评分 (实测值)、MTHFR 基因多态性 (哑变量)、Hcy (实测值) 为自变量, 进行多因素一般 Logistic 回归分析, 结果显示: 心

房颤动史 [$\hat{OR}=1.478$ (95% CI: 1.126, 1.940)]、入院时 NIHSS 评分升高 [$\hat{OR}=1.656$ (95% CI: 1.125, 2.438)]、MTHFR 基因型为 677CT [$\hat{OR}=1.871/2.362$ (95% CI: 1.052, 3.328/1.081, 4.652)]、Hcy 水平升高 [$\hat{OR}=2.149$ (95% CI: 1.108, 4.168)] 均为脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后 HT 发生的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后 HT 发生的多因素一般 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
心房颤动	0.391	0.139	7.925	0.005	1.478	1.126	1.940
入院时 NIHSS 评分	0.504	0.197	6.539	0.011	1.656	1.125	2.438
MTHFR 基因多态性	0.626	0.293	4.548	0.033	1.871/2.362	1.052/1.081	3.328/4.652
Hcy	0.765	0.338	5.123	0.024	2.149	1.108	4.168

2.4 入院时 NIHSS 评分、Hcy 预测脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后 HT 发生的价值

ROC 曲线分析结果显示, 入院时 NIHSS 评分、Hcy 均可预测脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后 HT

发生, 其敏感性分别为 80.0% (95% CI: 0.765, 0.883)、73.3% (95% CI: 0.717, 0.834), 特异性分别为 74.3% (95% CI: 0.659, 0.817)、74.3% (95% CI: 0.724, 0.931)。见表 3 和图 1。

表 3 入院时 NIHSS 评分、Hcy 预测脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后 HT 发生的效能分析

指标	最佳截断值	S _b	P 值	AUC	95% CI		敏感 性/%	95% CI		特异 性/%	95% CI	
					下限	上限		下限	上限		下限	上限
入院时 NIHSS 评分	14.68 分	0.055	0.000	0.827	0.720	0.934	80.0	0.765	0.883	74.3	0.659	0.817
Hcy	25.045 μ mol/L	0.091	0.002	0.749	0.570	0.928	73.3	0.717	0.834	74.3	0.724	0.931

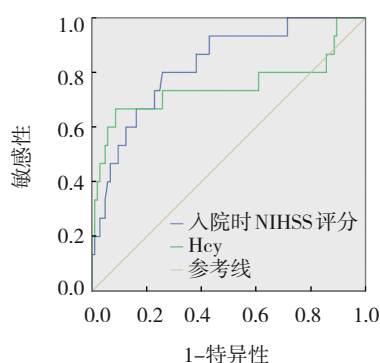


图1 入院时NIHSS评分、Hcy预测脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后HT发生的ROC曲线

2.5 不同基因型脑梗死患者Hcy水平比较

677CC、677CT、677TT基因型脑梗死患者Hcy水平分别为 (16.65 ± 3.51) 、 (19.93 ± 6.21) 、 $(17.10 \pm 5.45) \mu\text{mol/L}$,经方差分析,差异有统计学意义($F = 4.975, P = 0.008$);进一步两两比较经LSD- t 检验,677CT型患者Hcy水平高于677CC、677TT型患者($P < 0.05$)。

3 讨论

脑梗死已成为我国居民死亡的重要疾病之一,尽早进行溶栓治疗是降低病死率,延长患者生存期的关键。既往研究发现部分患者溶栓治疗后出现HT、肺栓塞等严重并发症,影响患者预后^[9-10]。目前关于HT的发生机制尚无明确定论,普遍认为随着发病时间增加,梗塞血管的血-脑脊液屏障通透性增加,溶栓治疗后纤维蛋白被激活,血栓脱落会进一步加剧血脑屏障损伤程度,诱导HT发生;另外缺血组织再灌注亦可引发HT^[11-12]。既往大量研究指出血糖、血脂及凝血功能异常不仅是脑梗死危险因素,而且是脑梗死治疗后HT发生的影响因素,对于存在以上基础疾病或相关指标异常的患者应进行重点筛查,但仅依据以上指标进行筛选缺乏一定敏感性和特异性,故寻找新的指标,预防脑梗死患者溶栓治疗后发生HT,延长生存期仍是国内外学者的研究重点^[13-14]。

本研究结果显示,溶栓治疗后120例患者中15例发生HT,与既往研究结果相近^[15]。HT组心房颤动发生率、MTHFR基因型为677CT占比、入院时NIHSS评分、Hcy水平高于无HT组提示以上因素均为脑梗死溶栓治疗后HT发生的影响因素。伴有心

房颤动的患者普遍脑部梗死面积较大,梗死程度更严重,血脑屏障通透性较高,且心室内易发生附壁血栓,血液循环功能更差,溶栓治疗后血液灌注恢复过程中更易造成体内各器官组织出血^[16-17]。黄石等^[18]、陈蓓蕾等^[19]研究证实NIHSS评分越高,脑梗死患者病情越严重,治疗后HT发生风险较大,与本研究结果一致。既往研究指出,MTHFR基因型为CT型是脑梗死的易感基因,该基因型在脑梗死患者中分布频率较高,与脑梗死的发生、发展关系密切^[20-21]。本研究还发现,677CT型患者Hcy水平高于677CC、677TT型患者,提示MTHFR基因多态性与Hcy水平关系密切,与YOO等^[22]、向海卿等^[23]的研究结果相符。随着对MTHFR基因的深入研究,发现其基因突变主要发生在677点位,且与高Hcy血症存在一定关联,而高Hcy血症已被证实是脑血管、静脉血管疾病的独立危险因素,故大多数学者认为MTHFR基因通过调节Hcy水平参与HT的发生、发展^[24-25]。健康状态下,MTHFR有助于稳定Hcy水平,若MTHFR进入Hcy的代谢通路障碍,将导致血液Hcy水平上升,损伤血管内皮细胞,加重氧化应激程度,进一步损伤血脑屏障,破坏其完整性,促进HT发生^[26-27]。

多因素一般Logistic回归分析及ROC曲线进一步证实,心房颤动、入院时NIHSS评分、MTHFR基因多态性、Hcy水平均为脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后HT发生的影响因素,与既往研究结果相互印证^[28-29]。因此在预测脑梗死患者HT发生风险时,应结合以上指标对高危患者进行重点筛查,及时采取相应措施,避免病情进一步发展。

综上所述,MTHFR基因型为677CT、心房颤动史、入院时NIHSS评分升高及Hcy水平升高均为脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后HT发生的重要因素,临床应结合以上指标对高危患者进行重点筛查,尽早采取干预措施。但本研究仍有不足之处,纳入样本量较少,结果可能存在一定偏差,后续仍需扩大样容量进一步完善本研究。

参 考 文 献 :

- [1] SHANG Y X, YAN L F, CORNETT E M, et al. Incidence of cerebral infarction in northwest China from 2009 to 2018[J]. Cureus, 2021, 13(8): e17576.

- [2] CHO M K, JANG S H. Peri-infarct reorganization of an injured corticospinal tract in a patient with cerebral infarction[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(8): 1671-1672.
- [3] 谷亚伟, 楚旭, 赵岚, 等. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死伴应激性高血糖的临床研究[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(3): 210-215.
- [4] 李波, 张婷, 周遥, 等. 尤瑞克林联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能及血液流变学的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(24): 74-78.
- [5] BROOCKS G, MCDONOUGH R, BECHSTEIN M, et al. Benefit and risk of intravenous alteplase in patients with acute large vessel occlusion stroke and low ASPECTS[J]. *J Neurointerv Surg*, 2023, 15(1): 8-13.
- [6] 孔涛, 蒋华, 信秀娟, 等. 缺血性脑梗死患者血清同型半胱氨酸水平与性别、高血压、亚甲基四氢叶酸还原酶基因的关系[J]. *临床神经病学杂志*, 2020, 33(1): 32-34.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [8] 张冠业, 李秋冬, 周志敏, 等. ADC 差值联合梗死体积对急性脑梗死静脉溶栓后发生出血转化的预测价值[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2022, 43(6): 623-629.
- [9] LI X, LIU H, ZENG W B, et al. The value of whole-brain perfusion parameters combined with multiphase computed tomography angiography in predicting hemorrhagic transformation in ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(4): 104690.
- [10] 曹蒙, 李越, 黄金玉, 等. 河南省医养机构老年人慢性病及共患病现状调查[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2021, 56(6): 800-804.
- [11] ARBA F, PICCARDI B, PALUMBO V, et al. Blood-brain barrier leakage and hemorrhagic transformation: the reperfusion injury in ischemic stroke (RISK) study[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(9): 3147-3154.
- [12] 段延龙, 张春阳, 石秋艳, 等. 急性脑梗死静脉溶栓患者出血转化及预后的危险因素研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(1): 36-41.
- [13] MA G D, PAN Z R, KONG L L, et al. Neuroinflammation in hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator thrombolysis: potential mechanisms, targets, therapeutic drugs and biomarkers[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107216.
- [14] 王思琪, 冯锦文, 孟强. 脑梗死出血转化生物学标志及预测研究进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(5): 526-528.
- [15] 蔡智立, 何奕涛, 付学军, 等. 急性脑梗死机械取栓后颅内出血转化的影响因素分析[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2021, 42(3): 314-319.
- [16] 张莉, 邵丽华, 夏俊. 急性脑梗死自发性出血转化发生率及危险因素分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(12): 1075-1079.
- [17] 徐伟, 李辉萍, 王振, 等. 80岁及以上急性脑梗死患者静脉溶栓的预后影响因素分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(5): 507-511.
- [18] 黄石, 周峰, 王伟, 等. 急性后循环脑梗死行血管内治疗短期预后后的独立预测因素分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17(12): 734-739.
- [19] 陈蓓蕾, 张奥楠, 吕友梅. 老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化的发生情况及其影响因素研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(6): 62-67.
- [20] 朱俊杰, 王海煌, 李建民, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与出血性脑卒中相关性的 Meta 分析[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(23): 3763-3772.
- [21] REAGAN A M, CHRISTENSEN K, HABER A, et al. A common risk variant in the MTHFR gene contributes to age-related cerebrovascular dysfunction in VCID[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(S2): e038657.
- [22] YOO J S, RYU C H, KIM Y S, et al. Homocysteinemia is associated with the presence of microbleeds in cognitively impaired patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(12): 105302.
- [23] 向海卿, 黄小丽, 侯强波, 等. 连南瑶族人群 H 型高血压与亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2020, 28(8): 767-770.
- [24] LI L, MA X Y, ZENG L, et al. Impact of homocysteine levels on clinical outcome in patients with acute ischemic stroke receiving intravenous thrombolysis therapy[J]. *PeerJ*, 2020, 8: e9474.
- [25] CHEN L, WU C H, DONG Z Y, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms and elevated plasma homocysteine levels in small vessel disease[J]. *Brain Behav*, 2023, 13(5): e2960.
- [26] ZENG J, ZENG Q H. Correlations between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and venous thromboembolism: a meta-analysis of 99 genetic association studies[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26(2): 120-134.
- [27] SUGIJO H, SARGOWO D, WIDJAJANTO E, et al. The role of methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism as a risk factor for coronary artery disease: a cross-sectional study in the Sidoarjo regional general hospital[J]. *Pan Afr Med J*, 2022, 41: 212.
- [28] 欧会清, 邱金雨, 韩瑶瑶, 等. 阿替普酶溶栓后发生颅内出血的相关因素研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(4): 397-400.
- [29] 覃奇雄, 梁志坚. 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后血压变异性与预后相关性的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(3): 376-380.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 陆景红, 王训. MTHFR 基因多态性对脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后出血性转化的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(4): 66-71.

Cite this article as: LU J H, WANG X. Effect of MTHFR gene polymorphism on hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with alteplase in patients with cerebral infarction[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(4): 66-71.