

文章编号:1003-2754(2024)02-0123-06

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbzz.2024.0024



论著与经验总结

生物钟核心基因多态性与缺血性脑卒中疾病的关联性

施海媛¹, 谭沙一君¹, 李路明², 刘如², 刘逊², 何明利¹

摘要: **目的** 探索生物钟分子发条中核心时钟基因单核苷酸多态性 $ARNTL$ rs6486122、 $PER1$ rs2253820与缺血性卒中发病的关联性。**方法** 采用SNaPshot法检测候选SNPs基因型。不同的基因型被当作分类变量,疾病组与对照组间基因型及遗传模型比较采用Logistic回归分析,并校正年龄、性别、血脂异常、既往病史等相关危险因素,分别计算不同基因型及遗传模型的调整OR值和95%CI。**结果** 多因素Logistic回归分析显示,随着受试者年龄的增长脑卒中的患病风险显著增加($P<0.001$, $OR=6.704$, 95%CI 5.188~8.644);高血压患者较非高血压患者的患缺血性脑卒中风险增加2.565倍($P<0.001$, $OR=2.565$, 95%CI 1.971~3.338);血脂异常患者较血脂正常人群患缺血性脑卒中的风险增加1.700倍($P=0.001$, $OR=1.700$, 95%CI 1.230~2.348);收缩压及舒张压增高,同样也会增加卒中的患病风险。对于 $PER1$ 基因rs2253820位点,以野生纯合子TT基因型为参比,CT基因型,CC基因型以及显性遗传模型在增加脑卒中的发病风险方面均具有统计学意义(CT vs TT: $P=0.001$, $OR=1.552$, 95%CI 1.194~2.018; CC vs TT: $P=0.024$, $OR=1.295$, 95%CI 1.035~1.621;显性模型: $P=0.001$, $OR=1.563$, 95%CI 1.215~2.012)。对于 $ARNTL$ 基因的rs6486122位点,经校正后,各基因型与遗传模型与缺血性脑卒中发病的关联性无统计学意义($P>0.05$)。**结论** $PER1$ rs2253820位点的遗传变异会增加缺血性卒中的患病风险, $PER1$ rs2253820位点携带C等位基因患缺血性卒中的危险更高。 $ARNTL$ rs6486122位点与缺血性脑卒中发病关联性无统计学意义。

关键词: 生物钟基因; 单核苷酸多态性; 缺血性卒中

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

Association of core circadian clock gene polymorphism with ischemic stroke SHI Haiyuan, TAN Shayijun, LI Luming, et al. (The First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222002, China)

Abstract: Objective To explore the association between the single nucleotide polymorphism (SNP) of the core clock genes ($ARNTL$ rs6486122 and $PER1$ rs2253820) of the circadian molecular clockwork and the incidence of ischemic stroke.

Methods Candidate SNP genotypes were determined using the SNaPshot method. Genotypes were set as categorical variables. Logistic regression analysis was performed to compare genotypes and genetic models between the disease group and the control group, adjusting for related risk factors including age, sex, dyslipidemia, and past medical history, and the adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of different genotypes and genetic models were calculated. **Results** The multivariable logistic regression analysis showed that the risk of stroke increased significantly with the age of subjects ($OR=6.704$, 95%CI 5.188-8.644, $P<0.001$); patients with hypertension had a 2.565-fold increased risk of ischemic stroke compared with individuals without hypertension ($OR=2.565$, 95%CI 1.971-3.338, $P<0.001$); patients with dyslipidemia were 1.700 times more likely to have ischemic stroke than individuals with normal blood lipid levels ($OR=1.700$, 95%CI 1.230-2.348, $P=0.001$); and increased systolic and diastolic blood pressure levels also increased the risk of stroke. For the rs2253820 locus of the $PER1$ gene, using the wild-type homozygous TT genotype as the reference, the CT genotype, CC genotype, and dominant genetic model significantly increased the risk of stroke (CT vs TT: $OR=1.552$, 95%CI 1.194-2.018, $P=0.001$; CC vs TT: $OR=1.295$, 95%CI 1.035-1.621, $P=0.024$; and the dominant model: $OR=1.563$, 95%CI 1.215-2.012, $P=0.001$, respectively). For the rs6486122 locus of the $ARNTL$ gene, there was no significant association of any genotype or the genetic model with the incidence of ischemic stroke after adjustment ($P>0.05$). **Conclusion** Genetic variation at $PER1$ rs2253820 can increase the risk of ischemic stroke, where the C allele poses a higher risk of ischemic stroke. There is no significant association between $ARNTL$ rs6486122 and the occurrence of ischemic stroke.

Key words: Circadian clock gene; Single nucleotide polymorphism; Ischemic stroke

急性缺血性卒中发病时间具有一定的昼夜节律特点,如常见卒中发病形式有醒后卒中,急性缺血性卒中发病高峰时间为上午的6:00—12:00,占24h全部时段的79%^[1]。随着对昼夜节律现象的深入研究,我们了解到地球上生物体表现的昼夜节律特性,

收稿日期:2023-05-11;修订日期:2023-10-10

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81970348)

作者单位:(1. 南京医科大学连云港临床医学院,江苏连云港222002;2. 徐州医科大学附属连云港医院,江苏连云港222002)

通信作者:何明利, E-mail:lyghml@163.com

其内在机制为生物钟及维持生物钟运行的生物钟基因^[2,3],那么,是否可以从生物钟基因的角度来揭示缺血性脑卒中的发病规律呢?另一方面,生物钟基因及其单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与脑卒中的诸多危险因素如高血压、糖尿病、血脂异常等密切相关^[4-7],既然生物钟基因及其SNPs与缺血性卒中的多项致病危险因素相关,且急性缺血性脑卒中发病本身具有一定的节律特性,那么,生物钟基因与缺血性脑卒中本身是否有直接的联系呢?课题组前期研究确定了与缺血性卒中密切相关的生物钟基因位点为 *ARNTL* rs6486122、*PER1* rs2253820,本文旨在进一步探索 *ARNTL* rs6486122、*PER1* rs2253820 与缺血性卒中发病是否具有关联性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象资料 收集2021年9月—2022年9月就诊于江苏省连云港市第一人民医院的确诊为缺血性卒中,且排除出血性卒中及严重肝肾功能损害的1 012例患者作为缺血性卒中组。将同期我院住院患者未患有缺血性卒中的人群及体检中心接受检查的共958例患者作为对照组,通过病史采集及实验室检查收集所有研究对象人口学资料(年龄和性别)、缺血性卒中常见危险因素(高血压、糖尿病、血脂异常),入院时检测指标(身高、体重、血压、实验室检查)等。

1.1.2 SNPs位点信息 *ARNTL* rs6486122、*PER1* rs2253820 SNP位点信息(见表1)。

表1 SNPs位点基本信息

Gene	SNP	Position	Aalle	MAF
<i>ARNTL</i>	rs6486122	chr11:13339977	C/T	0.378
<i>PER1</i>	rs2253820	chr17:8144851	T/C	0.321

1.2 SNPs基因型检测

采集研究对象的外周静脉血1 ml于EDTA-K2抗凝管,保存于-80℃冰箱,待样本全部收集齐后统一检测。使用DNA试剂盒提取DNA。使用SNaP-shot技术进行基因型检测,首先进行引物设计合成,预扩增包含SNP位点的片段后,去除多余的预扩增引物及dNTP,随后进行延伸反应,延伸引物对纯化后的预扩增产物模板,进行单碱基延续。反应条件:95℃预变性5 min;95℃变性30 s,60℃退火30 s,72℃延伸30 s,共35个循环;最后72℃延伸7 min,最终上机检测并进行数据分析(见表2)。

表2 预扩增引物

引物名称	序列
rs6486122-F	ACCCGACATAACTTACTTGT
rs6486122-R	AGGCAATCCAACACAGTTTA
rs2253820-F	GCAGGGCCTAGTGTTGGAAGCAA
rs2253820-R	CTAGGCTATCAGACAGGGAGGGT

1.3 统计学分析

符合正态分布的连续变量采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,3组间比较用单因素方差分析,不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用非参数Mann-Whitney *U* 检验。分类变量用频数(%)表示,组间比较采用卡方检验或Fisher精确检验。不同的基因型被当作分类变量,疾病及对照组间基因型以及遗传模型比较采用Logistic回归分析,并加入年龄、性别、血脂异常、糖尿病、高血压等相关危险因素进行校正,相对风险度以OR值和95%CI表示。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义,所有统计采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。

2 结果

2.1 研究对象纳入情况及基本特征

采用病例对照研究设计纳入缺血性卒中组1 012例,对照人群组958例,在两组比较中,卒中组的年龄、性别、是否患有高血压、糖尿病、血脂异常以及入院后测量的相关指标(收缩压、舒张压、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇)均较对照组有显著性差异($P < 0.001$)(见表3)。

2.2 SNPs基因型分布情况

2.2.1 SNPs基因型谱检测图 使用SNaP-shot技术进行基因型检测,我们发现*PER1* rs2253820、*ARNTL* rs6486122 SNPs位点的具体基因型,rs2253820(T>C)分别有TT、CT、CC 3种基因型,rs6486122(C>T)分别有CC、CT、TT 3种基因型(见图1)。

2.2.2 研究对象SNPs的基因型分布及遗传平衡检验 本研究中*ARNTL*-rs 6486122、*PER1*-rs 2253820两个位点检出率为100%,对于*ARNTL*-rs 6486122位点,检出CC、CT、TT 3种基因型,分别在卒中组有387例,520例,105例,在两组间分布具有统计学差异($P=0.036$);*PER1*-rs 2253820位点检测出TT、CT、CC 3种基因型,分别在卒中组分布349例,543例,120例,在对照组和卒中组间分布具有显著性差异($P < 0.001$)。对于对照组进行哈迪温伯格平衡(Hardy-Weinberg Equilibrium, HWE)检验,两个位点检出基因型均符合哈迪温伯格平衡(见表4)。

表3 研究对象的基本特征

背景特征	对照组	卒中组	统计值	P值
年龄[n(%)]			$\chi^2=464.138$	< 0.001
< 60岁	780(81.42)	337(33.30)		
≥ 60岁	178(18.58)	675(66.70)		
性别[n(%)]			$\chi^2=37.290$	< 0.001
男	485(50.63)	650(64.23)		
女	473(49.37)	362(35.77)		
高血压[n(%)]			$\chi^2=392.773$	< 0.001
无	744(77.66)	336(33.20)		
有	214(22.34)	676(66.80)		
糖尿病[n(%)]			$\chi^2=62.872$	< 0.001
无	807(84.24)	699(69.07)		
有	151(15.76)	313(30.93)		
血脂异常[n(%)]			$\chi^2=29.363$	< 0.001
无	524(54.70)	430(42.49)		
有	434(45.30)	582(57.51)		
SBP($\bar{x}\pm s$, mmHg)	126.76 ± 19.08	145.72 ± 19.33	$t=-21.896$	< 0.001
DBP($\bar{x}\pm s$, mmHg)	79.23 ± 12.38	87.54 ± 13.54	$t=-14.230$	< 0.001
空腹血糖($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	5.36 ± 1.47	6.17 ± 2.77	$t=-8.206$	< 0.001
甘油三酯($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.60 ± 1.38	1.59 ± 1.05	$t=0.119$	0.905
总胆固醇($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.85 ± 0.93	4.38 ± 1.23	$t=9.678$	< 0.001

SBP: Systolic blood pressure, 收缩压; DBP: Diastolic blood pressure, 舒张压。

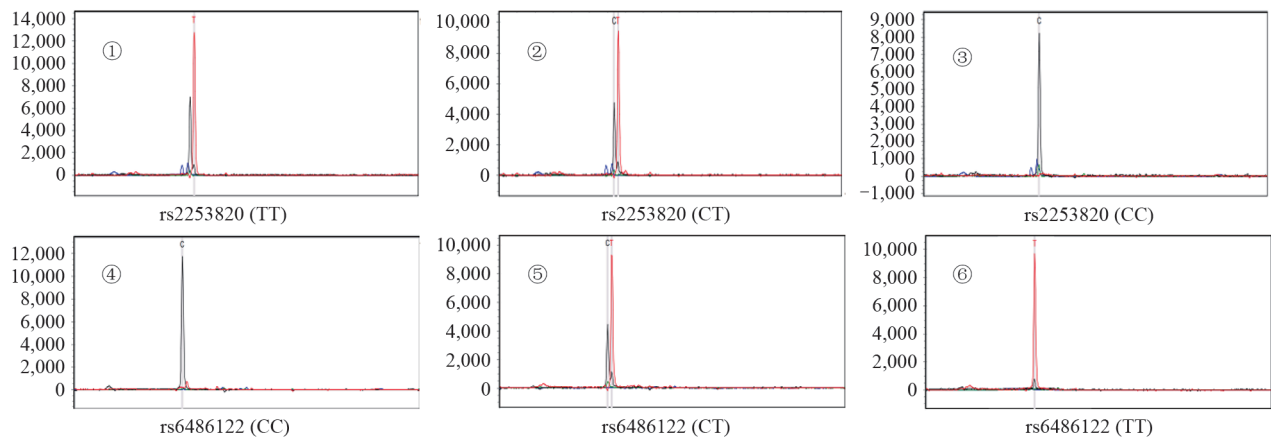


图1 基因型谱检测展示图

2.2.3 基于不同危险因素 SNPs 的基因型分布 基于卒中人群不同危险因素,我们进一步统计了 *ARNTL*-rs 6486122, *PER1*-rs 2253820 的 3 种不同基因型的分布情况(见表 5、表 6),对于 *ARNTL* 基因

的 rs 6486122 位点,不同危险因素下,3 种基因型分布均无统计学差异(均为 $P > 0.05$)。对于 *PER1* 基因 rs 2253820 位点,年龄、高血压病史以及 SBP 值在 3 种基因型分布中具有统计学差异($P < 0.05$)。

表4 研究对象基因型分布及HWE检验

Gene-SNPs	对照组(n=958)	卒中组(n=1 012)	统计值	P值	*P值
ARNTL-rs 6486122			$\chi^2=6.638$	0.036	0.366
CC	418(43.63%)	387(38.24%)			
CT	439(45.83%)	520(51.38%)			
TT	101(10.54%)	105(10.38%)			
PER1-rs 2253820			$\chi^2=19.752$	< 0.001	0.416
TT	424(44.26%)	349(34.49%)			
CT	435(45.41%)	543(53.66%)			
CC	99(10.33%)	120(11.86%)			

*P:表示HWE检验P值,P>0.05即表示符合HWE检验。

表5 基于不同危险因素下的rs 6486122基因型分布情况

危险因素	CC(n=805)	CT(n=959)	TT(n=206)	统计值	P值
年龄	55.17 ± 13.11	55.88 ± 12.75	55.45 ± 12.34	F=0.672	0.511
男性	466(57.89)	539(56.20)	130(63.11)	$\chi^2=3.350$	0.187
高血压	350(43.48)	443(46.19)	97(47.09)	$\chi^2=1.642$	0.440
血脂异常	399(49.57)	513(53.49)	104(50.49)	$\chi^2=2.813$	0.245
糖尿病	175(21.74)	244(25.44)	45(21.85)	$\chi^2=3.708$	0.157
SBP	135.17 ± 21.99	137.41 ± 21.15	137.49 ± 20.18	F=2.652	0.071
DBP	82.94 ± 13.83	83.74 ± 13.49	84.55 ± 13.50	F=1.438	0.238
平均动脉压	100.36 ± 15.39	101.62 ± 14.69	102.20 ± 14.59	F=2.104	0.122
空腹血糖	5.71 ± 2.22	5.80 ± 2.30	5.90 ± 2.32	F=0.672	0.511
甘油三酯	1.571 ± 1.27	1.63 ± 1.23	1.55 ± 1.01	F=0.593	0.553
总胆固醇	4.57 ± 1.07	4.64 ± 1.16	4.58 ± 1.11	F=0.910	0.403

表6 基于不同危险因素下的rs 2253820基因型分布情况

危险因素	TT(n=773)	CT(n=978)	CC(n=219)	统计值	P值
年龄	54.310 ± 13.100	56.510 ± 12.360	55.590 ± 13.750	F=6.379	0.002
男性	432(55.890)	566(57.870)	137(62.560)	$\chi^2=3.163$	0.206
高血压	318(41.140)	464(47.440)	108(49.320)	$\chi^2=8.633$	0.013
血脂异常	380(49.160)	524(53.580)	112(51.140)	$\chi^2=3.395$	0.183
糖尿病	169(21.860)	238(24.340)	57(26.030)	$\chi^2=2.303$	0.316
SBP	134.930 ± 21.610	137.330 ± 21.360	138.340 ± 20.730	F=3.641	0.026
DBP	82.960 ± 13.630	83.995 ± 13.722	83.210 ± 13.210	F=1.310	0.270
平均动脉压	100.270 ± 15.150	101.780 ± 14.970	101.590 ± 14.280	F=2.267	0.104
空腹血糖	5.718 ± 2.215	5.831 ± 2.366	5.712 ± 2.025	F=0.623	0.537
甘油三酯	1.579 ± 1.128	1.611 ± 1.337	1.592 ± 1.015	F=0.153	0.858
总胆固醇	4.600 ± 1.080	4.600 ± 1.150	4.630 ± 1.120	F=0.083	0.920

2.3 SNPs与缺血性卒中的关联性

在对照组和卒中组危险因素比较中,经多因素回归分析后,年龄作为缺血性脑卒中的危险因素,较对照组比较具有显著统计学差异,随着年龄增长脑卒中的患病风险显著增加($P<0.001$, $OR=6.704$, $95\%CI$ 5.188~8.644);高血压患者较非高血压患者,患缺血性脑卒中的风险增加2.565倍($P<0.001$, $OR=2.565$, $95\%CI$ 1.971~3.338);血脂异常患者较血脂正常人群,患缺血性脑卒中的风险增加1.700倍($P=0.001$, $OR=1.700$, $95\%CI$ 1.230~2.348);收缩压及舒张压增高,同

样也会增加卒中的患病风险。对于PER1基因的rs2253820位点,以野生纯合子TT基因型为参比组,CT基因型,CC基因型以及显性遗传模型在增加脑卒中的发病风险方面均具有统计学差异(CT vs TT: $P=0.001$, $OR=1.552$, $95\%CI$ 1.194~2.018; CC vs TT: $P=0.024$, $OR=1.295$, $95\%CI$ 1.035~1.621; 显性模型: $P=0.001$, $OR=1.563$, $95\%CI$ 1.215~2.012)。对于ARNTL基因的rs6486122位点,经校正后,各基因型与遗传模型与缺血性脑卒中发病关联性无统计学意义($P>0.05$)(见表7)。

表7 多因素 Logistic 回归分析

危险因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	P 值	OR	95% CI
年龄	1.903	0.131	211.467	< 0.001	6.704	5.188~8.664
高血压	0.942	0.134	49.057	< 0.001	2.565	1.971~3.338
血脂异常	0.530	0.165	10.357	0.001	1.700	1.230~2.348
SBP	0.025	0.005	27.011	< 0.001	1.025	1.015~1.034
DBP	0.027	0.007	14.969	< 0.001	1.027	1.013~1.041
空腹血糖	0.158	0.035	20.643	< 0.001	1.171	1.094~1.254
rs 6486122						
CC					1.000	
CT	0.244	0.133	3.370	0.066	1.276	0.984~1.656
TT	-0.092	0.115	0.648	0.418	0.911	0.728~1.141
显性模型	0.180	0.127	1.998	0.158	1.197	0.933~1.536
隐性模型	-0.260	0.204	1.627	0.202	0.771	0.517~1.150
rs 2253820						
TT					1.000	
CT	0.440	0.134	10.760	0.001	1.552	1.194~2.018
CC	0.259	0.114	5.103	0.024	1.295	1.035~1.621
显性模型	0.447	0.129	12.038	0.001	1.563	1.215~2.012
隐性模型	0.233	0.199	1.367	0.242	1.262	0.854~1.864

注:校正因素包括年龄、性别、高血压、血脂异常等混杂因素。

3 讨论

缺血性脑卒中是常见的脑血管疾病,多表现出不同程度的神经功能缺损症状,目前对于缺血性脑卒中的研究多从控制危险因素入手,达到减少卒中的可能性。随着预防卒中的防治任务日益加重,我们对于卒中的研究不仅仅局限于外因,越来越多从内在基因遗传的角度寻找预防、诊治缺血性脑卒中的新靶点。

地球上的生命体多表现出一定的昼夜节律,这与外部环境变化与机体内部生物钟基因的调节密不可分。越来越多研究证明,当人体外部环境发生变化或其他原因造成生物钟基因的改变,生物节律发生紊乱,则会大大增加人类罹患心脑血管疾病的风险^[5]。多项研究证明,生物钟基因 SNPs 与高血压^[8]、血脂异常^[9]、糖尿病^[10]等的发病风险有关。而生物钟基因 SNPs 与缺血性脑卒中的疾病直接关联性却少有研究。

本研究发现, *PER1* rs2253820 位点突变可能与缺血性卒中的发病有关,而 *ARNTL* rs 6486122 位点基因型及遗传模型比较在经多因素校正后,与缺血性脑卒中发病无明显统计学意义。既往研究表明, *PER1* 基因是生物钟基因的核心基因^[11],本课题组前

期研究通过对短暂性大脑中动脉闭塞的自发性高血压大鼠的 *PER1* rs2253820 位点监测,rs2253820 通过 CK1 加速 *PER1* 磷酸化,在敲除 rs2253820 位点后,减弱了昼夜节律的干扰,从而抑制生物钟基因 *BMAL1* 和 *CLOCK* 的转录,最终加重的自发性高血压大鼠的血压变异,这说明 rs2253820 位点突变与卒中后血压变异有一定的关联性^[12]。一项针对汉族人群的病例对照研究显示, *PER1* rs2253820 的遗传多态性和昼夜节律紊乱可能增加另一种神经退行性疾病——帕金森病的发病风险 ($P=5.30 \times 10^{-6}$, $OR=1.31$)^[13]。另外,在一项对自闭症致病因素的研究中, Nicholas 等在 11 个生物钟基因的多个 SNPs 中发现 *PER1* rs2253820 与自闭症存在显著关联性 ($P<0.05$)^[14]。由此可见, *PER1* rs2253820 位点突变导致昼夜节律紊乱与多种疾病相关联,本文进一步探索其与缺血性脑卒中的关联性。

一项关于基因多态性与缺血性脑卒中的病例对照研究发现 *MMP2* rs243849 位点与缺血性卒中发病风险显著相关 ($P=0.005$)^[15]。本文同样采用病例对照的研究方式,经过多因素 Logistic 回归分析后发现,以 *PER1* rs2253820 的野生纯合子 TT 基因型为参照,CT 基因型、CC 基因型以及显性遗传模型均具有

统计学差异,突变的C等位基因可能增加脑卒中的发病风险(见表7)。同时,经多因素校正后,年龄、高血压、血糖升高等指标依旧是缺血性脑卒中的独立危险因素,这也与既往多项研究结果一致^[4,16]。本研究一方面证实了既往被大家所熟知的危险因素依旧是缺血性脑卒中的发病危险因素;另一方面新发现了生物钟基因多态性 *PER1* rs2253820 与缺血性脑卒中的发病密切相关,这为进一步研究缺血性卒中的发病、诊断及早期预防,攻克缺血性脑卒中这一难题提供了新的解题思路。

本研究存在一些不足,比如研究对象局限为中国汉族地方人群,考虑到遗传背景及环境变异等情况,研究结论需进一步大样本量和多地区人类种族进行验证。另外,缺血性卒中的发病及其影响因素多样且复杂,尽管进行了多重因素校正,尽可能排除了干预因素影响,然其研究结论仍需更严谨的实验加以论证。

伦理学声明: 本研究方案经由连云港市第一人民医院伦理委员会审批(批号:KY-20210903001-01),在中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR2200064854),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 施海媛负责设计论文框架,起草论文;施海媛、谭沙一君负责实验操作,研究过程的实施;施海媛、李路明、刘如,刘逊负责数据收集,统计学分析、绘制图表;施海媛负责论文修改;何明利负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

[参考文献]

[1] 何苗,尤晶,史静,等. 昼夜节律与急性缺血性脑卒中相关性机制的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(10): 740-745.

[2] Cao X, Yang Y, Selby CP, et al. Molecular mechanism of the repressive phase of the mammalian circadian clock[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(2): e2021174118.

[3] Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(2): 67-84.

[4] Opoku S, Gan Y, Fu W, et al. Prevalence and risk factors for dyslipidemia among adults in rural and urban China: findings from the China National Stroke Screening and prevention project (CNSSPP)[J].

BMC Public Health, 2019, 19(1): 1500.

[5] Ruan W, Yuan X, Eltzschig HK. Circadian rhythm as a therapeutic target[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(4): 287-307.

[6] Corella D, Asensio EM, Coltell O, et al. CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: dietary modulation in the PREDIMED randomized trial[J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, 15: 4.

[7] 董浩,江海圳,李超,等. 小鼠NR1D1基因过表达载体的构建及其生物信息学分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(1):94-103.

[8] Leu HB, Chung CM, Lin SJ, et al. Association of circadian genes with diurnal blood pressure changes and non-dipper essential hypertension: a genetic association with young-onset hypertension[J]. Hypertens Res, 2015, 38(2): 155-162.

[9] Francisco G, Antonio G, Francisco AJ, et al. Chronic consumption of a low-fat diet improves cardiometabolic risk factors according to the CLOCK gene in patients with coronary heart disease[J]. Mol Nutr Food Res, 2015, 59(12): 2556-2564.

[10] Yamaguchi M, Uemura H, Arisawa K, et al. Association between brain-muscle-ARNT-like protein-2 (*BMAL2*) gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in obese Japanese individuals: a cross-sectional analysis of the Japan Multi-institutional Collaborative Cohort Study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 110(3): 301-308.

[11] Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock[J]. Nat Rev Genet, 2017, 18(3): 164-179.

[12] He M, Li L, Li J, et al. rs2253820 variant controls blood pressure dip after stroke by increasing CLOCK-BMAL1 expression[J]. Transl Stroke Res, 2023, 14(4): 472-489.

[13] Gu Z, Wang B, Zhang YB, et al. Association of ARNTL and *PER1* genes with Parkinson's disease: a case-control study of Han Chinese[J]. Sci Rep, 2015, 5: 15891.

[14] Nicholas B, Rudrasingham V, Nash S, et al. Association of *Per1* and *Npas2* with autistic disorder: support for the clock genes/social timing hypothesis[J]. Mol Psychiatry, 2007, 12(6): 581-592.

[15] Li S, Yang S, Zhang X, et al. Impact of *MMP2* rs243849 and rs14070 genetic polymorphisms on the ischemic stroke susceptibility in Chinese Shaanxi population[J]. Front Neurol, 2022, 13: 931437.

[16] O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study [J]. Lancet, 2016, 388(10046): 761-775.

引证本文:施海媛,谭沙一君,李路明,等. 生物钟核心基因多态性与缺血性脑卒中疾病的关联性[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(02): 123-128.