

基质金属蛋白酶-9 基因多态性与急性缺血性卒中出血性转化相关性研究

李佳红¹, 王淳¹(通信作者*), 易兴阳², 周强³, 林静³, 黄如月³

(1. 川北医学院 神经内科, 四川 南充 637000; 2. 四川省德阳市人民医院神经内科, 四川 德阳 618000; 3. 温州医科大学第三附属医院, 浙江 温州 325200)

摘要: **目的** 探讨基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 基因多态性及它们间的交互作用与缺血性卒中 (ischemic stroke, IS) 后出血性转化 (hemorrhagic transformation, HT) 相关性。**方法** 连续纳入2014年3月至2016年12月发病在48小时内住院的705例IS患者。在卒中发作后14天内CT扫描确定是否有HT。质谱法检测MMP-9基因6个位点多态性。采用广义多因子降维 (generalized multifactor dimensionality reduction, GMDR) 法分析基因-基因交互作用。**结果** 共纳入的705例IS患者中, 104例 (14.8%) 患者发生HT。6个基因位点基因型分布频率在发生和没有发生HT患者之间比较无统计学意义 (均 $P>0.05$)。GMDR分析显示, MMP-9 rs3918242 和 rs3787268 两个位点间存在有基因-基因交互作用。Cox回归调整协变量影响后发现, rs3918242 和rs3787268 两个基因位点高风险交互作用增加了HT发生的风险 (HR:2.08, 95%CI:1.34-7.85, $P=0.016$)。**结论** 在中国人群中, 急性IS后HT发生率高, HT发生的机制可能与多因素相关, MMP-9 rs3918242和rs3787268两个基因位点高风险交互作用可能增加HT发生的风险。

关键词: 广义多因子降维法; 基因变异; 出血性转化; 缺血性卒中; MMP-9基因

中图分类号: R743

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.021.008

本文引用格式: 李佳红,王淳,易兴阳,等.基质金属蛋白酶-9基因多态性与急性缺血性卒中出血性转化相关性研究[J].世界最新医学信息文摘,2023,23(021):45-51.

Correlation Between Matrix Metalloproteinase-9 Gene Polymorphism and Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke

LI Jia-Hong¹, WANG Chun^{1*}, YI Xing-Yang², ZHOU Qiang³, LIN Jing³, HUANG Ru-Yue³

(1.Department of Neurology, North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan 637000; 2.Department of Neurology, People's Hospital of Deyang City, Deyang Sichuan 618000; 3.The Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou Zhejiang 325200)

ABSTRACT: Objective To investigate the genepolymorphism of matrix metalloproteinase-9(MMP-9) and their interaction, and the correlation with hemorrhagic transformation(HT) after ischemic stroke(IS). **Methods** A total of 705 patients with IS who were admitted to the hospital within 48h were enrolled between March 2014 and December 2016. HT was confirmed by brain computed tomography (CT) scan during 14 days from stroke onset. Six variants of MMP-9 gene were measured by mass spectrometry. Interactions of gene variant-gene variant were assessed through generalized multifactor dimensionality reduction method (GMDR). **Results** Among the 705 patients with IS, HT occurred in 104 (14.8%) patients. There were no differences in genotypes for the six variants between patients with and without HT (all $P>0.05$). GMDR analysis revealed that there was a synergistic effect of gene variant-gene variant interactions between rs3918242 and rs3787268 in MMP-9 gene. Cox regression analysis showed that high-risk interactions of rs3918242 and rs3787268 were associated with increased risk of HT after adjusting for covariates (HR: 2.08; 95% CI: 1.34-7.85; $P=0.016$). **Conclusion** Incidence of HT is common in acute IS in Chinese population. The mechanisms leading to HT are most likely multifactorial. Two-loci interactions of rs3918242 and rs3787268 in MMP-9 gene may confer a higher risk for HT.

KEY WORDS: generalized multifactor dimensionality reduction; genetic variation; hemorrhagic transformation; ischemic stroke; MMP-9 gene

基金项目: 四川省卫生计划委科研课题 (16ZD046); 四川省科技厅面上项目 (2018JY0164)。

0 引言

出血性转化 (hemorrhagic transformation, HT) 是急性缺血性卒中 (ischemic stroke, IS) 最严重的并发症, 并与死亡率增加和不良卒中结局相关^[1-2]。目前HT发生机制尚未完全阐明, 因此, 对HT发生的机制进行研究, 对HT的预防和治疗至关重要。

血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 破坏被认为是IS患者HT发生主因之一^[3]。基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 在血脑屏障的破坏中起重要作用^[4]。研究表明, IS急性期血浆中高浓度的MMP-9可能会增加缺血核心区的HT风险^[5-7]。使用MMP-9抑制剂可减少实验动物中BBB的破坏、降低HT的发生率^[8-9]。MMP-9单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 编码并调节MMP-9蛋白的转录, 与血浆MMP-9水平相关^[10]。尽管有研究表明MMP-9水平与HT风险有关^[5-7], 但MMP-9 SNPs与HT发生相关性尚有分歧。有的研究认为^[11], MMP-9 SNPs与IS后HT发生相关。而在地中海人群中的研究并未显示MMP-9 SNPs与HT发生有关联^[12]。HT发生机制复杂, 可能为多基因共同作用结果, 然而, MMP-9基因间交互作用对HT风险的影响目前尚不清楚。基于此, 本研究中通过对MMP-9基因6个位点进行检测, 探讨它们与IS患者HT发病的相关性, 旨在更好地预防和治疗HT。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

2014年3月至2016年12月连续登记了705例发病48小时内入住德阳市人民医院和温州医科大学第三附属医院, 并经磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 证实的急性IS患者。所有患者在入院时和入院

后10-14天进行颅脑计算机断层 (computed tomography, CT) 扫描, 如在这期间患者有症状恶化时, 进行额外的CT扫描。所有入组患者均行颅脑CT血管造影或磁共振血管造影、颈动脉双功超声、心电图或24小时动态心电图、超声心动图检查。纳入标准如下: (a) 年龄 ≥ 40 岁; (b) IS病因学分型为动脉粥样硬化血栓形成、心源性栓塞和小动脉病变^[13]。排除标准为: (a) IS的病因不明或其他少见病因; (b) 卒中前7天内使用抗血小板药物; (c) 在卒中前7天至症状出现后14天内有使用华法林、低分子量肝素或肝素者; (d) 接受溶栓治疗或血栓清除术者; (e) 非梗死区的颅内出血 (intracranial hemorrhage, ICH); (f) 恶性副蛋白血症, 血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ 或伴严重的心肝肾疾病者。患者知情同意。

所有患者都根据标准指南进行治疗^[14]。入院时对患者进行美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分, 住院期间每天进行一次评分。记录各种危险因素, 包括年龄、性别、高血压、糖尿病、房颤和血脂。测定空腹血糖、血总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇^[15]。

1.2 HT评估

所有入选患者均在入院时及发病后10-14天进行CT检查。根据欧洲合作急性卒中研究 (European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS) 标准^[16], HT定义为卒中后14天内颅脑CT扫描发现梗死区内任何程度的高密度影。

1.3 SNPs的筛选和MMP-9的基因分型

我们从NCBI数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>) 中选取MMP-9基因6个位点, 包括rs3918242、rs3787268、rs1056628、rs17576、rs2664517和rs2250889, 纳入标准如下: (a) 这些位点在以前的研究中研究过^[11-12,17]; (b) 根据亚洲人群的HapMap数据库^[18], 最小

等位基因频率>0.05。

抽取每个患者静脉血3mL, 从外周血白细胞中提取DNA。采用基质辅助激光解吸和电离飞行时间质谱方法测定MMP-9基因6个位点的基因型^[19]。

1.4 统计分析

用卡方检验分析基因型频率的Hardy-Weinberg平衡和6个位点基因型分布在发生和无发生HT患者之间差异。HT组与非HT组离散变量比较采用卡方检验, 连续变量比较采用 t 检验。基因之间交互作用分析采用广义多因子降维 (Generalized multifactor dimensionality reduction, GMDR) 法, Beta 0.7版软件 (www.healthsystem.virginia.edu/internet/addc-genomics/Software)^[19]。用卡方检验比较高风险交互基因型患者与无高风险交互基因型患者HT的发生率。采用Cox比例风险模型调整协变量, 分析高风险交互变量对HT发病风险的影响。

2 结果

2.1 HT的发生率

在705例入选患者中, 104例 (14.8%) 在发病后14天内发生HT。与未发生HT患者比较, 发生HT患者年龄大、入院时NIHSS评分高、心源性栓塞比例高 (见表1)。

2.2 发生HT与未发生HT患者基因型分布比较

MMP-9基因6个位点基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡 ($P>0.05$)。单因素分析示, HT组和非HT组6个基因位点基因型分布频率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表2)。

2.3 基因-基因交互作用与HT发病相关性

GMDR分析6个基因位点交互作用与HT相关性, 结果表明, 调整协变量后, 6个基因位点存在有交互作用, HT的最佳交互作用模型为rs3918242和rs3787268两个位点的联合作用模型, 交叉验证一致性得分为10/10, 符号检验

表 1 研究对象特征

危险因素	Non-HT ($n=601$)	HT ($n=104$)	P 值
年龄	68.0 ± 15.3	70.9 ± 13.2	0.042
男性 ($n, %$)	336(55.9)	59(56.7)	0.948
房颤 ($n, %$)	63(10.5)	16(15.4)	0.159
高血脂 ($n, %$)	332(55.2)	57(54.8)	0.996
高血压 ($n, %$)	468(77.9)	83(79.8)	0.675
糖尿病 ($n, %$)	193(32.1)	33(31.7)	0.998
血糖 (mM)	7.2 ± 2.9	7.1 ± 2.4	0.702
缺血区 (cm ²)	3.8 ± 1.5	4.6 ± 1.2	<0.001
发病至入院时间 (h)	30.6 ± 18.6	29.8 ± 15.9	0.678
收缩压 (mmHg)	151.8 ± 18.9	154.7 ± 16.2	0.098
舒张压 (mmHg)	88.9 ± 16.8	90.2 ± 12.6	0.393
入院时 NIHSS 评分	9.7 ± 3.6	11.2 ± 3.7	<0.001
卒中分型 ($n, %$)			
动脉粥样硬化血栓形成	358(59.6)	50(48.1)	<0.001
小动脉病变	152(25.3)	23(22.1)	
心源性	91(15.1)	31(29.8)	
住院治疗 ($n, %$)			
降压药	482(80.2)	85(81.7)	0.712
降血糖药	205(34.1)	35(33.7)	0.999
他汀类药物	585(97.3)	100(96.2)	0.508
阿司匹林	381(63.4)	63(60.6)	0.557
阿司匹林 + 氯吡格雷	182(30.3)	30(28.8)	0.836

注: HT, 出血性转化; NIHSS, 美国国立卫生研究院卒中量表。

为9/10 ($P=0.019$, 见表3)。

随后分析rs3918242和rs3787268两个位点不同基因型组合与HT发病风险的关系。以携带rs3918242TT和rs3787268AA (野生型) 的患者为对照, 评估rs3918242和rs3787268共9个基因型组合对HT的相对风险, 结果表明, rs3918242 CC和rs3787268 GG (OR=2.68, 95%CI: 1.22~5.67, $P=0.004$)、rs3918242CT和rs3787268AG (OR=1.92, 95%CI: 1.03~4.76, $P=0.032$)、rs3918242CC/CT和rs3787268GG (OR=2.02, 95%CI: 1.13~5.24, $P=0.025$) 三种基因型组合增加了HT发生的风险 (见表4), 这三种基因型组合定义为高风险交互基因型, 其它基因型组合没

表2 高血压患者与非高血压患者的基因型比较 [n(%)]

	HT (n=104)	Non-HT (n=601)	P 值
Rs1056628			
AA	68 (65.4)	410 (68.7)	0.772
AC	28 (26.9)	162 (26.8)	
CC	8 (7.7)	29 (4.5)	
Rs2250889			
CC	62 (59.6)	333 (55.4)	0.987
CG	30 (28.8)	195 (32.4)	
GG	12 (11.5)	73 (12.1)	
Rs17576			
AA	11 (10.6)	69 (11.5)	0.528
AG	37 (35.6)	236 (39.3)	
GG	56 (53.8)	296 (49.3)	
Rs 2664517			
CC	104(100.0)	601 (100.0)	
Rs3918242			
CC	80 (76.9)	424 (70.5)	0.402
CT	19 (18.3)	148 (24.6)	
TT	5 (4.8)	29 (4.8)	
Rs3787268			
AA	43 (41.3)	240 (39.9)	0.251
AG	22 (21.2)	173 (28.8)	
GG	39 (37.5)	188 (31.3)	

注：HT, 出血性转化。

有达到0.05的临界值（见表4），定义为低风险交互基因型。

携带高风险交互基因型IS患者HT发生率明显高于携带低风险交互基因型患者（22.0% [50/227]比11.3% [54/478]， $P<0.001$ ）。

2.4 HT发生的危险因素分析

采用Cox比例风险模型分析对rs3918242和rs3787268两个基因位点不同基因型组合对HT发生的风险，低风险交互基因型定义为0，高风险交互基因型定义为1，结果显示，调整协变量影响后（年龄、入院时的NIHSS评分、心源性

栓塞、房颤、收缩压），这两个基因位点高风险交互基因型是HT发生的独立预测因子（HR：2.08；95%CI：1.34~7.85； $P=0.016$ ，表5）。

3 讨论

在本研究结果表明，单因素分析没有发现MMP-9基因的6个位点多态性与IS后HT发病具有相关性。但GMDR分析显示，MMP-9基因rs3918242和rs3787268间存在有交互作用，这两个基因位点高风险交互增加了HT发生的风险。目前，MMP-9基因多态性与急性IS后HT发生的相关性研究较少，而且存在分歧。张氏等^[11]对MMP-9rs3918242多态性研究发现，CC基因型和携带C等位基因患者HT的发生率高于CT/TT基因型和携带T等位基因的患者。然而，一项来自地中海人群的研究未显示rs3918242多态性与HT之间有关联^[12]。本研究单基因分析也没有发现MMP-9基因6个位点多态性与HT发病间具有相关性。结果不一致的原因可能为：（a）研究人群的种族差异；（b）IS和HT是不遵循孟德尔遗传模式的复杂疾病，是基因-环境和基因-基因相互作用结果^[20]，单个基因位点对其患病影响可能很少，甚至检测不到^[21]。因此，单基因病连锁分析似乎不适用于HT复杂的遗传病因发现。

本研究GMDR发现显示，MMP-9基因rs3918242和rs3787268存在有交互作用，携带这两个基因位点高风险交互基因型的IS患者HT发生的风险比携带低风险交互基因型者增加了2.08倍，为急性IS患者HT发生的独立预测因子。MMP-9基因rs3918242和rs3787268相互作用影响HT易感性的病理生理机制尚不清楚。BBB破坏是HT发生的重要原因之一^[3]。既往研究表明，血浆或脑细胞外液中MMP-9增高通过胶原酶和弹性蛋白酶降解细胞外基质导致血管内皮细胞损伤和BBB破损^[21]，增加了急性IS后HT风险^[4-7]。MMP-9抑制剂可以降低

表 3 通过 GMDR 分析确定的 HT 最佳模型、预测精度、交叉验证一致性和 *P* 值的比较

最佳模型 [*]	测试平衡准确度	训练均衡精度	交叉验证一致性	签名测试 <i>P</i> 值
1	0.527	0.623	9/10	7 (0.356)
1,2	0.618	0.718	10/10	9 (0.019)
1,2,3	0.516	0.533	7/10	5 (0.765)
1,2,4,5	0.451	0.486	5/10	6 (0.927)
1,2,3,4,5	0.577	0.578	8/10	5 (0.386)
1,2,3,4,5,6	0.498	0.602	7/10	5 (0.459)

注: * 数字 1-6 分别代表 rs3918242, rs3787268, rs1056628, rs2664517, rs17576, rs2250889。GMDR, 广义多因子降维; HT, 出血性转化。

表 4 HT 与基因型组合的相关性

rs3787268	AA	GG	AG	GG	GG	AG	GG, AG	GG, AG
rs3918242	TT	CC	CT	CC, CT	CT	CC	CC, CT	CT
OR	1 [*]	2.68	1.92	2.02	1.04	1.31	1.05	1.24
95% CI	-	1.22-5.67	1.03-4.76	1.13-5.24	0.97-1.73	0.92-1.96	0.82-1.87	0.74-2.28
<i>P</i> value	-	0.004	0.032	0.025	0.328	0.226	0.675	0.588

注: * 以每个遗传因子的低危基因型作为参考。OR, 比值比; CI, 置信区间; HT, 出血性转化。

表 5 HT 独立预测因素的 Cox 回归分析

危险因素	HR	95% CI	<i>P</i> 值
年龄	0.87	0.69-1.38	0.426
入院时 NIHSS 评分	1.62	1.08-3.76	0.032
收缩压	1.01	0.91-2.23	0.224
房颤	0.98	0.89-2.01	0.157
心源性脑栓塞	2.31	1.48-8.35	0.006
缺血区	0.82	0.91-2.56	0.268
高风险交互变量	2.08	1.34-7.85	0.016

注: HT, 出血性转化; NIHSS, 美国国立卫生研究院卒中量表; HR, 危险比; CI, 置信区间。连续变量的 HR 表示每增加 1 个标准差。

MMP-9 活性, 减少神经血管损伤、血脑屏障破坏及 HT 的发生率^[8-9]。MMP-9 基因多态性编码和调控 MMP-9 蛋白, 与血浆 MMP-9 水平相关^[10]。MMP-9 基因定位于人类基因组 20q13.12 号染色体的长臂上, 调控 MMP-9 蛋白转录水平。MMP-9 降解血管细胞外基质是血管重塑和血管生成的一个重要原因^[22], 并可增加 ICH 的风险^[23]。Ho 等^[24]也发现 MMP-9rs3787268 基因多态性与 ICH 发病相关, 并可与 TIMP-1 (金属蛋白酶组织抑制因子) 基因多态性或酒精相互作用, 增加 ICH 风险。因此, 推测 rs3918242 和 rs3787268 两个基因位点高风险交互作用增加

HT 风险的可能机制为: 这两个基因位点参与并调节 MMP-9 的转录, 导致 MMP-9 水平增高, 进而损伤 BBB, 从而增加了急性 IS 患者发生 HT 的风险。

本研究的局限有: (1) 既往研究表明 MMP-9 基因多态性与血浆 MMP-9 水平相关^[10], 但本研究没有对血浆 MMP-9 水平进行评估; (2) 由于样本有限和两个中心的研究, 本研究的发现尚有待于今后多中心研究去证实; (3) 本研究仅探讨了 MMP-9 基因 6 个位点多态性及它们间交互作用与 HT 发生的相关性。有研究表明, 氧自由基损伤、炎症反应、MMP-2

和MMP-3也在BBB破坏和HT发病中起作用^[3],但本研究没有同时研究这些相关基因多态性与HT发病相关性。

综上所述,急性IS后HT发生率高,HT发生的机制可能与多因素相关,MMP-9rs3918242和rs3787268两个基因位点间存在有交互作用,这两个基因位点高风险交互作用可增加HT发生的风险。

参考文献

[1] Khatri P,Wechsler L,Broderick R,et al. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies[J]. *Stroke*,2007,38(2):431-440.

[2] Park JH,Ko Y,Kim WJ,et al. Is asymptomatic hemorrhagic transformation really innocuous?[J]. *Neurology*,2012,78(6):421-426.

[3] Jickling G C,Liu D,Stamova B,et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans[J]. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*,2014,34(2):185-199.

[4] Barr TL, Latour LL, Lee KY, et al. Blood-brain barrier disruption in humans is independently associated with increased matrix metalloproteinase-9[J]. *Stroke*,2010,41(3):e123-e128.

[5] Castellanos M, Sobrino T, Millán M, et al. Serum cellular fibronectin and matrix metalloproteinase-9 as screening biomarkers for the prediction of parenchymal hematoma after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a multicenter confirmatory study[J]. *Stroke*,2007,38(6):1855-1859.

[6] Jha R,Bathey T W,Pham L,et al. Fluid-attenuated inversion recovery hyperintensity correlates with matrix metalloproteinase-9 level and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*,2014,45(4):1040-1045.

[7] del Zoppo G J, Frankowski H, Gu Y H, et al. Microglial cell activation is a source of metalloproteinase generation during hemorrhagic transformation[J]. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*,2012,32(5):919-932.

[8] Lu A, Clark J F, Broderick J P, et al. Reperfusion activates metalloproteinases that contribute to

neurovascular injury[J]. *Experimental neurology*,2008,210(2):549-559.

[9] Lu A, Clark J F, Broderick J P, et al. Mechanical reperfusion is associated with post-ischemic hemorrhage in rat brain[J]. *Experimental neurology*,2009,216(2):407-412.

[10] Blankenberg S, Rupprecht H J, Poirier O, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease[J]. *Circulation*,2003,107(12):1579-1585.

[11] Zhang X M, Cao X H, Xu X Y, et al. Correlation between the -1562C/T polymorphism in the matrix metalloproteinase-9 gene and hemorrhagic transformation of ischemic stroke[J]. *Experimental and therapeutic medicine*,2015,9(3):1043-1047.

[12] Montaner J, Fernández-Cadenas I, Molina C A, et al. Safety profile of tissue plasminogen activator treatment among stroke patients carrying a common polymorphism (C-1562T) in the promoter region of the matrix metalloproteinase-9 gene[J]. *Stroke*,2003,34(12):2851-2855.

[13] Han S W, Kim S H, Lee J Y, et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism[J]. *European neurology*,2007,57(2):96-102.

[14] Kernan W N, Ovbiagele B, Black H R, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*,2014,45(7):2160-2236.

[15] Yi X, Han Z, Zhou Q, et al. 20-Hydroxyeicosatetraenoic Acid as a Predictor of Neurological Deterioration in Acute Minor Ischemic Stroke[J]. *Stroke*,2016,47(12):3045-3047.

[16] Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study[J]. *Stroke*,1997,28(5):957-960.

[17] Yuan M, Zhan Q, Duan X, et al. A functional

- polymorphism at miR-491-5p binding site in the 3' -UTR of MMP-9 gene confers increased risk for atherosclerotic cerebral infarction in a Chinese population[J]. *Atherosclerosis*,2013,226:447-452.
- [18] Altshuler D M,Gibbs R A,Peltonen L,et al. Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations[J]. *Nature*,2010,467(7311):52-58.
- [19] Yi X,Liao D,Fu X,et al. Interaction among CYP2C8,EPHX2,and CYP4A11 Gene Variants Significantly Increases the Risk for Ischemic Stroke in Chinese Populations[J]. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*,2015,22(11):1148-1157.
- [20] Bevan S,Traylor M,Adib-Samii P,et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations[J]. *Stroke*,2012,43(12): 3161-3167.
- [21] Culverhouse R,Suarez B K,Lin J,et al. A perspective on epistasis: limits of models displaying no main effect[J]. *American journal of human genetics*,2002,70(2):461-471.
- [22] Hashimoto T,Wen G,Lawton M T,et al. Abnormal expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in brain arteriovenous malformations[J]. *Stroke*,2003,34(4):925-931.
- [23] Gaetani P,Rodriguezy Baena R,Tartara F,et al. Metalloproteases and intracranial vascular lesions[J]. *Neurological research*,1999,21(4):385-390.
- [24] Ho W M,Chen C M,Lee Y S,et al. Association of MMP-9 Haplotypes and TIMP-1 Polymorphism with Spontaneous Deep Intracerebral Hemorrhage in the Taiwan Population[J]. *PloS one*,2015,10(5): e0125397.

(上接第 44 页)

- [44] Gao W,Xiao M,Gu Z,et al. Genome analysis and 2'-fucosyllactose utilization characteristics of a new *Akkermansia muciniphila* strain isolated from mice feces[J]. *Mol Genet Genomics*,2022,297(6):1515-1528.
- [45] Coletto E, Latousakis D, Pontifex M G, et al. The role of the mucin-glycan foraging *Ruminococcus gnavus* in the communication between the gut and the brain[J]. *Gut Microbes*,2022,14(1):2073784.
- [46] Wu H,Crost E H,Owen C D,et al. The human gut symbiont *Ruminococcus gnavus* shows specificity to blood group A antigen during mucin glycan foraging: Implication for niche colonisation in the gastrointestinal tract[J]. *PLoS Biol*,2021,19(12):e3001498.
- [47] Bell A,Brunst J,Crost E,et al. Elucidation of a sialic acid metabolism pathway in mucus-foraging *Ruminococcus gnavus* unravels mechanisms of bacterial adaptation to the gut[J]. *Nat Microbiol*,2019,4(12):2393-2404.
- [48] Knoop K A,Gustafsson J K,Mcdonald K G,et al. Microbial antigen encounter during a preweaning interval is critical for tolerance to gut bacteria[J]. *Sci Immunol*,2017,2(18) :eaa01314.
- [49] Shan M,Gentile M,Yeiser J R,et al. Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals[J]. *Science*,2013,342(6157):447-453.
- [50] Theodoratou E,Campbell H,Ventham N T,et al. The role of glycosylation in IBD[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2014,11(10):588-600.
- [51] Polińska B,Matowicka-Karna J,Kemona H. Assessment of the influence of the inflammatory process on the activation of blood platelets and morphological parameters in patients with ulcerative colitis (colitis ulcerosa)[J]. *Folia Histochem Cytobiol*,2011,49(1):119-124.