

## 补体 C3 基因多态性与中国华东地区汉族人群缺血性脑卒中易感性的分子流行病学研究

曹维娟,王淦楠,孙 昊,吕清泉,苏成磊,张劲松\*

(南京医科大学第一附属医院急诊医学中心,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:探讨补体 C3 基因多态性与中国华东地区汉族人群缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)易感性之间的关系。方法:收集 IS 病例组及对照组各 700 例,采用 TaqMan 荧光探针法对所有研究对象进行 rs2277984 G/A、rs3745565 G/C 位点基因型检测,多因素 Logistic 回归方法校正传统危险因素后分析各位点多态性与 IS 发病风险的独立相关性。结果:rs2277984 多态性与 IS 易感性无相关性;rs3745565 仅在显性遗传模式下、未进行校正时,其 GC/CC 基因型增加了 IS 的发病风险( $OR = 1.37, 95\%CI 1.04 \sim 1.80, P = 0.026$ ),在调整混杂因素后与 IS 易感性不相关( $P > 0.05$ )。结论:C3 基因多态性的 2 个基因位点可能不影响本地区 IS 的发病风险。

**[关键词]** 补体 C3;基因多态性;缺血性脑卒中

**[中图分类号]** R743

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2013)01-053-06

**doi:**10.7655/NYDXBNS20130111

## An association study of genetic polymorphisms in complement component C3 and ischemic stroke susceptibility in the ethnic Han of Eastern china

Cao Weijuan, Wang Gannan, Sun Hao, Lü Qingquan, Su Chenglei, Zhang Jinsong\*

(Emergency Medical Center, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the association of genetic polymorphisms in complement component C3 with ischemic stroke risk in the ethnic Han of Eastern China. **Methods:** A total of 700 cases with ischemic stroke and the control group of 700 cases were recruited. Polymorphisms were rs2277984 G/A, rs3745565 G/C genotyped by TaqMan fluorescence probe. The multivariate Logistic regression model was used to exclude the effects of conventional risk factors on ischemic stroke. **Results:** The rs2277984 variant was not associated with ischemic stroke risk; the rs3745565 GG/CC genotype, only if under the dominant genetic model and uncorrected, had an increased risk of ischemic stroke ( $OR = 1.37, 95\% CI 1.04 \sim 1.80, P = 0.026$ ). The rs3745565 variant was not associated with ischemic stroke risk after adjusting confounding factor ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The present study suggested that genetic polymorphisms in complement component C3 (rs2277984 and rs3745565) may not exert influences on ischemic stroke susceptibility among the ethnic Han of Eastern China.

**[Key words]** complement component C3; genetic polymorphisms; ischemic stroke

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(1): 053-058]

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是各种原因所致脑部血液供应障碍,使局部脑组织发生不可逆性损害,导致脑组织缺血、缺氧性坏死及神经功能缺

损。目前我国现存脑血管病患者 700 余万人,其中约 70%为 IS,提示以动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)为基础的缺血性脑血管病发病率正在增长<sup>[1]</sup>。IS 是由特定危险因素和遗传因素共同导致的异质性、多因素疾病<sup>[2]</sup>。传统危险因素如高血压、吸烟、糖尿病、房颤和肥胖是导致脑卒中的重要原因<sup>[2]</sup>,但是这些因素只能解释 60%的病例<sup>[3]</sup>,大量基于家系、双生和动物模型的实验发现遗传变异在脑卒中易感性中有

**[基金项目]** 江苏省卫生厅医学科研项目(H201005);江苏省医学创新团队与领军人才项目(LJ201122);江苏高校优势学科建设工程资助项目(JX10231801)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhangjs@sina.com

重要作用<sup>[4]</sup>。其发病机制受个人遗传背景(基因-基因)和多种环境因素(基因-环境)相互作用的影响<sup>[5]</sup>。

炎症反应作为脑卒中发病机制的关键因素之一,参与动脉粥样硬化斑块的发生发展及破裂<sup>[6-7]</sup>,而补体系统作为一种重要的炎症介质在动脉粥样硬化及IS的发生发展过程中有至关重要的作用<sup>[8]</sup>。补体是存在于正常人及动物血清中的一组具有酶活性的球蛋白,当受到激活后,补体系统各成分便按一定顺序呈现连锁酶促反应,参与机体的防御功能和自稳态<sup>[9]</sup>。补体系统激活的3条途径都经过补体C3,并最终形成膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC),发挥炎症、调理及溶细胞作用<sup>[10]</sup>。补体C3是补体系统中含量最多、最重要的1个组分,它是补体2条主要激活途径的中心环节,在动脉硬化、脑梗死等心脑血管疾病中,血浆C3水平显著升高,与心脑血管疾病之间存在密切的关系<sup>[11]</sup>。

2011年瑞典脑卒中研究小组首次进行了关于补体C3基因多态性位点与IS易感性的研究<sup>[12]</sup>。该研究显示,C3基因的两个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)位点rs2277984和rs3745565与IS有显著的相关性,其中rs2277984与IS亚型隐性脑卒中有相关性,这些联系独立于高血压、糖尿病和吸烟。经多元校正后,rs3745565与IS间独立的相关性依然存在。目前,国内对于补体C3的研究集中于脑卒中病程中血清水平的升高与疾病预后的影响,而对其基因多态性与脑卒中相关性的研究尚未见报道。本研究主要针对2011年瑞典脑卒中研究小组首次报道的关于补体C3基因多态性的位点与IS易感性相关研究的2个具有统计学意义SNPs位点(rs2277984,rs3745565)进行分子流行病学研究,探讨C3基因多态性与中国华东地区汉族人群IS易感性的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究采用以医院为基础(hospital-based)的病例-对照研究设计方法,病例组来自2009年1月~2012年1月在南京医科大学第一附属医院住院的IS患者700例,均为中国华东地区(江苏、安徽为主)汉族人群。入选病例均符合中华神经科学会第四届全国脑血管病会议修订的诊断要点<sup>[13]</sup>,经严格神经系统检查,依据临床神经功能缺损表现、头颅CT和(或)核磁共振成像(magnetic resonance imag-

ing, MRI)检查确诊。排除脑出血、蛛网膜下腔出血、脑血管畸形或动脉瘤、严重肝肾疾病、恶性肿瘤、严重感染及自身免疫性疾病等。对照组为同期入院的年龄性别相匹配的非脑卒中人群700例,既往无神经系统疾病病史和脑卒中家族史。

本研究通过南京医科大学伦理委员会批准,征得所有研究对象或其家属知情同意并签署知情同意书,由经过专门培训的调查员完成流行病学问卷调查及血液标本收集。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 流行病学调查方法

采用专门设计的结构化调查表进行流行病学问卷调查,调查内容包括①患者的一般情况:年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、烟酒嗜好(吸烟定义为平均 $\geq 1$ 支/d,持续1年以上,曾经吸烟但戒烟超过5年及以上者除外);②疾病家族史:高血压、糖尿病、脑卒中、冠心病;③既往疾病史:高血压、糖尿病、短暂性脑缺血发作史、冠心病、房颤、心脏瓣膜病、周围血管性疾病、消化性溃疡、肾脏疾病等。高血压指既往有高血压病史或入院后发现高血压,收缩压(systolic blood pressure, SBP) $\geq 140$  mmHg和(或)舒张压(diastolic blood pressure, DBP) $\geq 90$  mmHg,有或无服用降压药。糖尿病指既往有糖尿病病史或入院后发现糖尿病,随机血糖 $\geq 11.1$  mmol/L或空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) $\geq 7.0$  mmol/L或口服糖耐量试验2h血糖 $\geq 11.1$  mmol/L,有或无服用降糖药<sup>[13]</sup>。以向患者及其家属询问和病例记录为依据。同时记录入院时血压及实验室检测的血常规、生化、凝血功能等相关指标和头颅CT、MRI、磁共振血管成像(MR angiography, MRA)、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)、心脏超声、颈(椎)动脉超声等影像学检查结果。

本研究采用的脑卒中分型法是临床上常用的TOAST(the trial of ORG10172 in acute stroke treatment)分型法,该方法是以NINCDS分型系统为依据<sup>[14]</sup>,1993年由美国Adams等<sup>[15]</sup>在类肝素药物(ORG10172)治疗急性IS的临床试验中制定。TOAST亚型分类标准侧重于IS的病因学分类,它依据临床表现、神经影像和其他辅助检查将IS分为5型<sup>[15]</sup>:大动脉粥样硬化性卒中(large-artery atherosclerosis, LAA)、心源性脑栓塞(cardioembolism, CE)、小动脉闭塞性卒中或腔隙性卒中(small-artery occlusion, SAO)、其他原因所致的IS(stroke of other determined etiology, SOE)和不明原因的IS(stroke of

undetermined etiology, SUE)。

### 1.2.2 选点策略及基因分型

本课题结合 2011 年瑞典脑卒中研究小组首次报道的关于补体 C3 基因与 IS 相关性研究,选取 2 个具有统计学意义的 SNPs 位点(rs2277984rs、3745565)进行相关性研究。各位点在中国人群中最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)均大于 5%(表 1)。此外,2 个 SNPs 位点在对照组中基因型

分布符合 Hardy-Weinberg (H-W)平衡( $P > 0.05$ ),表明选择的对照组具有群体代表性(表 1)。

采用传统的酚-氯仿法提取 DNA,以 TaqMan 探针法设计引物,并对各位点进行基因分型。各 SNPs 位点 TaqMan 探针及引物见表 2。用 Applied Biosystem SDS2.3 软件的终点读板法模块检测和分析 TaqMan-PCR 扩增后的结果。随机抽取 10% 的样本进行重复实验,实验结果 100% 一致。

表 1 各 SNPs 位点基本信息、最小等位基因频率分布及 H-W 检验

Table 1 The basic information, smallest allele frequency distribution and H-W test of various SNPs

SNPs 位点	染色体位置	最小等位基因频率(%)			对照组 H-W 检验的 P 值
		MAF*	病例组	对照组	
rs2277984	6679511	50.0	47.0	48.1	0.212
rs3745565	6690982	7.3	11.1	8.3	0.553

\*根据 HapMap 数据库得出的中国汉族人群最小等位基因频率。

表 2 TaqMan 引物及探针

Table 2 TaqMan primers and probes

SNPs 位点	碱基	类型	序列(5'→3')	退火温度(°C)
rs2277984	G/A	引物	F:GCCCTTATCTCTCATCTTCACA	58.3
			R:TGGTAGAACCGGTACAGCTTT	58.7
		探针	FAM-CACATCTGCCGAG-MGB	65.0
			HEX-CACATCTGCCACAGA-MGB	65.0
rs3745565	G/C	引物	F:CCATCTCCCTACTAGACAAAAGCTCT	59.7
			R:AATGTGCAATGTACAATGGGTACAA	59.1
		探针	FAM-CCTGTCTCTGGTTTT-MGB	67.0
			HEX-CTGTCTCTGTTTTA-MGB	65.0

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 软件进行统计分析,用拟和优度  $\chi^2$  检验分析各 SNPs 位点在对照组中基因型频率分布是否符合 H-W 平衡。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用成组  $t$  检验;计数资料以构成比表示,采用  $\chi^2$  检验;多因素分析采用 Logistic 回归模型,计算比值比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)。统计学检验假设病例组与对照组均为来源人群的独立随机样本,双侧检验  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象的一般临床特征

病例组和对照组的一般临床特征见表 3。其中,病例组平均年龄为(67.96  $\pm$  9.31)岁,对照组为(63.27  $\pm$  9.62)岁,两组在年龄上差异无统计学意义( $P = 0.133$ )。而男性、吸烟、高血压、糖尿病等 IS 传统危险因素在病例组中具有更高的分布频率,与对照组比较存在显著性差异( $P < 0.05$ )。同时,相关指

标 BMI、SBP、DBP、FPG、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、尿酸(uric acid, UA)和脂蛋白 a(Lipoprotein-a, Lp-a),病例组平均值均显著高于对照组( $P < 0.05$ )。高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)病例组平均值显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。

### 2.2 相关性分析

对各 SNPs 位点基因型及等位基因频率在病例组和对照组中的分布进行分析(表 4)。结果显示,rs2277984 G/A 位点基因型及等位基因频率在 2 组间分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。rs3745565 G/C 位点 3 种基因型在病例组与对照组中的分布具有统计学意义( $P = 0.037$ ),其中对照组 C 等位基因的频率显著高于病例组(91.7% vs. 88.9%,  $P = 0.043$ ),并且对照组的 C 等位基因频率显著高于 IS 病例组的其他亚型(91.7% vs. 89.7%,  $P = 0.007$ )。

分别以共显性、显性和隐性遗传模式为依据,采

表 3 病例组和对照组一般临床特征

Table 3 General clinical features of the case and control groups

临床特征	病例组(n=700)	对照组(n=700)	P 值
年龄(岁)	67.96±9.31	63.27±9.62	0.133
男性(%)	61.0	51.6	< 0.001
BMI	24.28±4.20	23.68±4.27	0.009
吸烟(%)	33.3	27.3	0.015
高血压(%)	72.7	17.4	< 0.001
糖尿病(%)	33.0	14.9	< 0.001
SBP(mmHg)	144.19±21.94	136.38±18.31	< 0.001
DBP(mmHg)	83.81±11.79	76.03±11.45	< 0.001
FPG(mmol/L)	6.41±2.45	6.18±1.87	0.044
TC(mmol/L)	4.66±1.15	4.50±1.06	0.006
TG(mmol/L)	1.66±1.11	1.49±0.76	0.001
HDL-C(mmol/L)	1.16± 0.35	1.30±0.47	< 0.001
LDL-C(mmol/L)	2.75±0.84	2.28±0.97	< 0.001
UA(μmol/L)	308.95±106.26	260.04±75.51	< 0.001
LP-a(mg/L) <sup>▲</sup>	159.50±163.5	123.00±95.75	< 0.001

▲: LP-a 呈偏态分布, 用中位数±四分位间距(IQR)表示, 采用 Mann-Whitney 检验比较组间差异。

表 4 SNPs 位点基因型及等位基因频率在病例组和对照组中的分布

Table 4 The distribution of various SNPs genotype and allele frequencies in the case and control groups

SNPs 位点	对照组 (n=700)	IS TOAST 亚型(n=700)				
		总计	LAA(n=197)	CE(n=58)	SAO(n=367)	其他*(n=78)
rs2277984/GA						
GG[n(%)]	154(22.0)	153(21.9)	47(6.7)	15(2.1)	73(10.4)	18(2.6)
GA[n(%)]	366(52.3)	352(50.3)	92(13.1)	28(4.0)	188(26.9)	44(6.3)
AA[n(%)]	180(25.7)	195(27.9)	58(8.3)	15(2.1)	106(15.1)	16(2.3)
P 值 <sup>#</sup>		0.645	0.484	0.793	0.408	0.299
G 等位基因(%)	48.1	47.0	47.2	50.0	45.5	51.2
P 值 <sup>#</sup>		0.805	0.376	0.793	0.529	0.255
rs3745565/GC						
GG[n(%)]	590(84.3)	558(79.7)	152(21.7)	48(6.9)	293(41.9)	65(9.3)
GC[n(%)]	104(14.9)	128(18.3)	42(6.0)	9(1.3)	67(9.6)	10(1.4)
CC[n(%)]	6(0.9)	14(2.0)	3(0.4)	1(0.1)	7(1.0)	3(0.4)
P 值 <sup>#</sup>		0.037	0.383	0.834	0.983	0.215
C 等位基因(%)	91.7	88.9	87.8	90.5	89.0	89.7
P 值 <sup>#</sup>		0.043	0.960	0.464	0.178	0.007

\*: 其他亚型中包括 SOE 和 SUE, 以及因资料缺损无法确认亚型的 IS。#: 与对照组比较的 P 值。

用未校正  $\chi^2$  检验及校正(调整年龄、性别、BMI)的多因素 Logistic 回归模型分析各 SNPs 位点与 IS 发病风险之间的相关性(表 5)。结果显示: rs2277984 在未调整混杂因素时, 以及用 Logistic 回归校正后, 3 种遗传模式下, 均与 IS 易感性无相关性; rs3745565 在共显性及隐性遗传模式下, 未校正及校正危险因素后, 其突变与 IS 易感性无相关性, 但在显性遗传模式下, 未进行校正时, 其突变与 IS 易感性呈正相关, 即与 GG 型相比较, GC/CC 基因型携带者 IS 发病风险增高了 37% (未校正 OR = 1.37, 95%CI 1.04~1.80, P = 0.026), 然而校正后结果

显示两者之间无显著相关性(P > 0.05)。

### 3 讨论

补体 C3 是一种有效的炎症标志<sup>[16]</sup>, C3 基因由 A 链和 B 链通过二硫键连接而成, C3 基因位于第 19 号染色体, 长约 41 kb, 由 41 个外显子组成, 其中 16 个外显子编码 B 链, 25 个编码 A 链<sup>[17]</sup>。有研究发现, C3 基因敲除的小鼠在短暂性大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)后, 梗死体积及氧化应激的程度都有显著减轻<sup>[18]</sup>。Atkinson 等<sup>[19]</sup>已发现, 与野生型小鼠相比, C3 基因缺乏的动物其

表 5 3 种遗传模式的各 SNPs 位点与 IS 易感性关联研究结果  
Table 5 The associated results of three genetic patterns of SNPs with IS susceptibility

基因模式	对照组[n(%)]	病例组[n(%)]	未校正		校正		
			OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值	
rs2277984							
共显性	GG	154(22.0)	153(21.9)	Ref.	-	Ref.	-
	GA	366(52.3)	352(50.3)	0.97(0.74~1.27)	0.827	1.00(0.76~1.33)	0.978
	AA	180(25.7)	195(27.9)	1.09(0.81~1.48)	0.574	1.11(0.81~1.52)	0.509
显性	GG	154(22.0)	153(21.9)	Ref.	-	Ref.	-
	GA,AA	546(78.0)	547(78.1)	1.08(0.78~1.30)	0.948	1.04(0.80~1.36)	0.766
隐性	GG,GA	520(74.3)	505(72.1)	Ref.	-	Ref.	-
	AA	180(25.7)	195(27.9)	1.13(0.88~1.41)	0.365	1.13(0.88~1.44)	0.348
rs3745565							
共显性	GG	590(84.3)	558(79.7)	Ref.	-	Ref.	-
	GC	104(14.9)	128(18.3)	1.30(0.98~1.73)	0.068	1.25(0.93~1.68)	0.141
	CC	6(0.9)	14(2.0)	2.47(0.94~6.47)	0.058	2.41(0.91~6.43)	0.078
显性	GG	590(84.3)	558(79.7)	Ref.	-	Ref.	-
	GC,CC	110(15.7)	142(20.3)	1.37(1.04~1.80)	0.026	1.32(0.99~1.75)	0.059
隐性	GG,GC	694(99.1)	686(98.0)	Ref.	-	Ref.	-
	CC	6(0.9)	14(2.0)	2.36(0.90~6.18)	0.072	2.37(0.89~6.31)	0.085

生存率、神经损伤、MCAO 后 24 h 梗死面积及缺血再灌注损伤都得到显著的改善。最新研究发现,在 IS 急性期,C3 血浆水平在大动脉粥样硬化性及隐源性脑卒中中都有持续性的升高<sup>[20]</sup>,提示了补体激活与 IS 的动脉粥样硬化及缺血再灌注损伤的潜在机制或梗死面积有很大的联系<sup>[21]</sup>。

2011 年,瑞典萨格尔学院的 IS 研究小组首次发现,C3 基因的 2 个 SNPs 位点 rs2277984 和 rs3745565 与 IS 有显著的相关性。其中,rs2277984 与脑卒中亚型隐源性脑卒中也存在相关性。这些相关性独立于高血压、糖尿病和吸烟 3 种经典危险因素<sup>[12]</sup>。本研究首次探讨 C3 基因多态性与我国华东地区汉族人群 IS 易感性之间的关系,结果显示:C3 rs2277984 等位基因突变与本研究中华东地区 IS 患者的易感性无相关性,C3 rs3745565 位点突变与 IS 易感性呈正相关(未校正  $OR = 1.37, 95\%CI 1.04 \sim 1.80, P = 0.026$ ),但是,在调整了年龄、性别、BMI 等混杂因素后,其相关性消失( $P > 0.05$ ),提示该位点对 IS 发病风险仅产生微弱效应,而且其作用还受到环境因素及其他危险因素影响。

此次研究与瑞典脑卒中研究小组的结论并不完全一致,究其原因可能与样本量的选择、人群遗传背景、研究设计和统计学方法的不同有关。样本量偏小、研究选取易感多态性位点数量的差异,可能导致研究结果的迥异。此外,IS 发病还受到地域、种族、发病年龄、饮食习惯、生活方式和遗传背景等多种因素综合作用的影响。在研究过程中,病例-对照实验

设计、统计学方法的应用以及 IS 在不同个体中多样化的表型等都是造成最终结果差异的重要原因<sup>[22]</sup>。因此,后续研究还需要进一步扩大实验规模。此外,由于 C3 基因与 IS 易感性的研究是近几年新出现的研究热点,缺少有关地区及种族研究结论的有效支持,还需要进行进一步的文献检索及最新研究结果的跟踪学习,以充分探讨 C3 基因突变在 IS 发病机制及易感性中的重要作用。

综上所述,本研究首次为华东地区汉族人群 IS 遗传学研究提供有关补体基因的相关资料,同时,期待进一步针对其他人群的研究验证该基因相关多态性位点与 IS 易感性的关系。

[参考文献]

- [1] 中华医学会神经病学分会,脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南(2010)[J].中华神经科杂志,2010,43(2):154-160
- [2] Dichgans M. Genetics of ischemic stroke[J]. Lancet Neurol,2007,6(2):149-200
- [3] Rosengren A,Hawken S,Ounpuu S,et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study):Case control study [J]. Lancet,2004,364(9438):953-1001
- [4] Goldstein LB,Adams R,Alberts MJ,et al. Primary prevention of ischemic stroke:a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke

Council[J]. Stroke,2006,37(6):1583-2116

[5] Matarin M,Singleton A,Hardy J,et al. The genetics of ischemic stroke[J]. J Intern Med,2010,267(2):139-155

[6] Stoll G,Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization [J]. Stroke,2006,37(7):1923-1932

[7] Wahlgren CM,Zheng W,Shalan W,et al. Human carotid plaque calcification and vulnerability. Relationship between degree of plaque calcification,fibrous cap inflammatory gene expression and symptomatology[J]. Cerebrovasc Dis,2009,27(2):193-200

[8] Somani R,Grant PJ,Kain K,et al. Complement C3 and C-reactive protein are elevated in South Asians independent of a family history of stroke[J]. Stroke,2006,37(8):2001-2006

[9] 孔俊虹,张斌霞. 补体 C3 与心血管病[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(9):1672-1349

[10] Carroll MV,Sim RB. Complement in health and disease [J]. Adv Drug Deliv Revi,2011,63(12):965-975

[11] Tamam Y,Iltumur K,Apak I. Assessment of acute phase proteins in acute ischemic stroke [J]. Tohoku J Exp Med,2005,206(2):91-98

[12] Olsson S,Stokowska A,Holmegaard L,et al. Genetic variation in complement component C3 shows association with ischaemic stroke[J]. Eur J Neurol,2011,18(10):1272-1274

[13] Wang GN,Wang Y,Sun H,et al. Variants of the arachidonates 5-lipoxygenase-activating protein (ALOX5AP) gene and risk of ischemic stroke in Han Chinese of eastern China[J]. J Biomed Res,2011,5(5):319-327

[14] Madden KP,Karanjia PN,Adams HP,et al. Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment [J]. Neurology, 1995,45(4):1975-1979

[15] Adams HP,Bendixen BH,Kappelle LJ,et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter Clinical trial[J]. Stroke,1993,24(1):35-41

[16] 刘永铭,严祥,刘艳英. 补体与动脉粥样硬化[J]. 中华心血管病杂志,2005,33(9):866-869

[17] Janssen C,Huizinga G,Raaijmakers A,et al. Structures of complement component C3 provide insights into the function and evolution of immunity[J]. Nature,2005,437(7058):505-511

[18] Mocco J,Mack WJ,Ducruet AF,et al. Complement component C3 mediates inflammatory injury following focal cerebral ischemia[J]. Circ Res,2006,99(2):209-226

[19] Atkinson C,Zhu H,Qiao F,et al. Complement-dependent P-selectin expression and injury following ischemic stroke [J]. J Immunol,2006,177(10):7266-7340

[20] Alexander D. Is stroke etiology a determining factor for the pattern of secondary immune alterations? [J]. Cerebrovasc Dis,2011,32(2):123

[21] Széplaki G,Varga L,Füst G,et al. Role of complement in the pathomechanism of atherosclerotic vascular diseases [J]. Mol Immunol,2009,46(14):2784-2793

[22] Zintzaras E,Rodopoulou P,Sakellaridis N,et al. Variants of the arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein (ALOX5AP) gene and risk of stroke:a HuGE gene-disease association review and meta-analysis[J]. Am J Epidemiol,2009,169(5):523-532

[收稿日期] 2012-11-22

