



## 基于孟德尔随机化分析的饮酒与缺血性脑卒中PSCI因果关联研究

蔡奔, 刘婷, 高洁, 肖莉萍, 施恒远, 丁言稳, 贾贤杰, 于影

引用本文:

蔡奔, 刘婷, 高洁, 等. 基于孟德尔随机化分析的饮酒与缺血性脑卒中PSCI因果关联研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(6): 817-821.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.06.027>

### 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

#### 缺血性脑卒中病人日常生活活动能力的影响因素分析

Analysis of the influencing factors of activity of daily living in patients with ischemic stroke

蚌埠医学院学报. 2021, 46(5): 669-672 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.028>

#### 卒中版蒙特利尔认知评估量表的开发及测评

Development and evaluation of stroke version Montreal cognitive assessment scale

蚌埠医学院学报. 2020, 45(2): 267-270 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.02.036>

#### 配偶参与式注意力训练与言语听觉反馈训练用于急性脑卒中病人认知功能康复的临床研究

A clinical study of spouse participatory attention training and speech auditory feedback training in cognitive rehabilitation of acute cerebral apoplexy patients

蚌埠医学院学报. 2020, 45(8): 1118-1122 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.08.034>

#### 缺血性脑卒中偏瘫病人健侧下肢深静脉血栓形成的相关因素分析

Analysis of the related factors of deep venous thrombosis of healthy side lower extremity in hemiplegia patients after ischemic stroke

蚌埠医学院学报. 2020, 45(11): 1518-1520,1524 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.11.018>

#### 缺血性脑卒中伴脑血管动脉粥样硬化狭窄的影响因素分析

Analysis of the influencing factors of ischemic stroke complicated with cerebrovascular atherosclerotic stenosis

蚌埠医学院学报. 2020, 45(9): 1184-1186 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.09.011>

# 基于孟德尔随机化分析的饮酒 与缺血性脑卒中 PSCI 因果关联研究

蔡奔<sup>1</sup>, 刘婷<sup>1</sup>, 高洁<sup>2</sup>, 肖莉萍<sup>1</sup>, 施恒远<sup>1</sup>, 丁言稳<sup>1</sup>, 贾贤杰<sup>1</sup>, 于影<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的:** 采用孟德尔随机化分析方法探讨饮酒与缺血性脑卒中认知功能障碍 (post-stroke cognitive impairment, PSCI) 之间因果关联。**方法:** 基于孟德尔随机化逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW), 利用工具变量如酒精代谢强相关基因 ALDH2 不同基因型评估饮酒相关暴露因素和 PSCI 的因果关系, 采用二分类 logistic 分析方法检验相关显著性。**结果:** 文化程度、饮酒后是否脸红和是否有饮酒史对病人 PSCI 的影响具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。从病人全血中提取 DNA 浓度为  $(54.88 \pm 20.59) \text{ ng}/\mu\text{L}$ , 纯度均在 1.7 ~ 1.9 之间, 通过 ALDH2 rs671 位点的多态性决定其基因型, 其中 G 突变为 A, 野生 GG 型 76 例, 突变杂合 AG 型 52 例和突变纯和 AA 型 3 例, 该基因位点经过 Hardy-Weinberg 遗传平衡定量分析显示具有恒定性 ( $P > 0.05$ )。有饮酒史与 PSCI 之间的因果关系值为  $\beta_{\text{IVW 有饮酒史}} = 0.606$  ( $OR = 3.334, 95\% CI: 3.038 \sim 3.653$ ), 饮酒后脸红与 PSCI 之间的因果关系值为  $\beta_{\text{IVW 脸红}} = 0.320$  ( $OR = 4.908, 95\% CI: 4.739 \sim 6.475$ )。**结论:** 缺血性脑卒中病人入院前有饮酒史和饮酒后脸红与其 PSCI 存在正向因果关联。

**[关键词]** 缺血性脑卒中; 饮酒; 认知功能障碍; 孟德尔随机化研究

**[中图分类号]** R 743.3

**[文献标志码]** A

**DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.06.027

## Causal association between alcohol consumption and post-stroke cognitive impairment based on Mendelian randomization study

CAI Ben<sup>1</sup>, LIU Ting<sup>1</sup>, GAO Jie<sup>2</sup>, XIAO Li-ping<sup>1</sup>, SHI Heng-yuan<sup>1</sup>, DING Yan-wen<sup>1</sup>, JIA Xian-jie<sup>1</sup>, YU Ying<sup>2</sup>

(1. Department of Epidemiology and Health Statistics, 2. Department of Physiology, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the causal relationship between alcohol consumption and post-stroke cognitive impairment (PSCI) based on Mendelian. **Methods:** Based on Mendelian randomization inverse-variance weighted (IVW), the causal relationship between drinking-related exposure factors and PSCI was evaluated using instrumental variables such as ALDH2 genotypes, and two-classification logistics analysis was used to test the significance of correlation. **Results:** The differences of the effects of the education level, flush after drinking and history of alcohol consumption on PSCI were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The concentration and purity of DNA in whole blood of patients were  $(54.88 \pm 20.59) \text{ ng}/\mu\text{L}$  and  $(1.7 - 1.9)$ , respectively. The genotype was determined by the polymorphism of ALDH2 rs671 site, and the G mutated to A. There were 76 cases of wild GG type, 52 cases of mutant heterozygous AG type and 3 cases of mutant pure and AA type, the results of quantitative analysis of Hardy-Weinberg genetic balance showed that this gene locus was stable ( $P > 0.05$ ). The causality between PSCI and history of alcohol consumption was  $\beta_{\text{IVW alcohol consumption history}} = 0.606$  ( $OR = 3.334, 95\% CI: 3.038 - 3.653$ ), and the causality between PSCI and blush after alcohol consumption was  $\beta_{\text{IVW blush after drinking}} = 0.320$  ( $OR = 4.908, 95\% CI: 4.739 - 6.475$ ). **Conclusions:** There is a positive causality between PSCI, and history of alcohol consumption and blush after drinking in patients with ischemic stroke before admission.

**[Key words]** ischemic stroke; alcohol consumption; cognitive impairment; Mendelian randomization study

[收稿日期] 2020-10-15 [修回日期] 2021-04-10

[基金项目] 安徽省高校自然科学研究重点项目 (KJ2017A217; KJ2019A0306); 蚌埠医学院转化医学重点专项 (BYTM2019004); “512 人才培育计划” (by51201202/by51201307); 蚌埠医学院研究生科研创新计划 (Byycx1904)

[作者单位] 蚌埠医学院 1. 流行病学与卫生统计学教研室, 2. 生理学教研室, 安徽蚌埠 233030

[作者简介] 蔡奔 (1997-), 男, 硕士研究生。

[通信作者] 于影, 硕士研究生导师, 副教授。E-mail: yuying2011@126.com

缺血性脑卒中作为脑卒中常见的一种类型, 占所有脑卒中病例的 60% ~ 70%。缺血性脑卒中是世界范围内导致脑卒中病人死亡和致残的主要原因之一, 而且缺血性脑卒中后很大可能出现的认知功能障碍 (post-stroke cognitive impairment, PSCI) 严重影响卒中病人的生活质量, 卒中后 PSCI 已成为当前国际卒中研究和干预的热点<sup>[1]</sup>。缺血性脑卒中的流行是遗传易感性和众多血管危险因素协同作用的结果<sup>[2]</sup>, 但是对于缺血性脑卒中后 PSCI, 近年来相

关性研究较少。孟德尔随机化方法 (Mendelian randomisation, MR) 是运用孟德尔独立分配定律, 将不同基因型导致不同的中间表型 (即待研究的相关暴露因素), 用基因-疾病的因果链来推导暴露因素对疾病的作用, 计算出暴露因素对疾病或其他结局的真实效应值。近 30 年来, MR 在心脑血管疾病领域的病因预测开发中发挥了举足轻重的作用<sup>[3]</sup>。

线粒体乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 是代谢乙醛和多种有毒醛的重要酶。在 ALDH2 rs671 位点 G 突变为 A 的基因突变个体中, ALDH2 酶活性严重降低, 在东亚人中尤为明显<sup>[4]</sup>。越来越多的流行病学调查<sup>[5]</sup>显示, ALDH2 基因多态性与心血管危险因素和脑卒中发病率的增加密切相关。来自实验研究的证据也表明, ALDH2 有助于活性醛的清除, 并缩小脑梗死的范围, 改善卒中后神经功能损伤状态, 有利于病人预后<sup>[6]</sup>。因此, 本研究拟通过工具变量如饮酒代谢强相关基因 ALDH2 rs671 的改变探究饮酒相关暴露因素如饮酒史和饮酒是否脸红等变量对缺血性脑卒中 PSCI 影响的因果关系, 为缺血性脑卒中后 PSCI 的预防和治疗提供参考依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 7 月至 2019 年 1 月蚌埠医学院第一附属医院神经内科收治的缺血性脑卒中病人纳入本研究。研究获得了蚌埠医学院第一附属医院伦理委员会的批准, 符合赫尔辛基宣言。所有参与者或其亲属提供书面知情同意, 纳入标准: (1) 年龄 18~90 岁; (2) 入院时通过计算机断层扫描 (CT) 或磁共振成像 (MRI) 证实缺血性脑卒中的诊断; (3) 病人有能力和意愿签署知情同意书。排除标准: (1) 原发性出血性脑卒中或短暂性脑缺血发作; (2) 任何中枢神经系统疾病如脑卒中前痴呆或帕金森氏病; (3) 严重失语或构音障碍, 视觉或听觉障碍及急性或慢性炎症性疾病病人。

### 1.2 方法

1.2.1 临床变量和评估 通过课题组前期制定的标准化问卷采用面对面访谈收集人口学和临床特征信息。人群一般特征信息调查包括年龄、性别、种族和教育水平, 其他临床资料包括脑梗死种类 (按照 OSCP 分型)、饮酒状况 (曾经饮酒为过去任何时候饮酒量  $\geq 1$  标准杯, 现饮酒为过去 30 d 内至少有一次饮酒量  $\geq 1$  标准杯<sup>[7]</sup>) 等。病人的认知功能用蒙特利尔认知评估 (MoCA) 量表评估。MoCA 量表有 30 项测试, 评估以下 7 个认知领域: 视觉空间/执行

功能、命名、记忆、注意力、语言、抽象和方向。MoCA 量表已被翻译成中文, 并被验证为中国人 PSCI 和痴呆的筛查工具<sup>[8]</sup>。量表评分均按标准执行, MoCA 量表总分 30 分, 得分  $< 26$  分为 PSCI<sup>[9-10]</sup>。

1.2.2 实验室检测方法 在病人签署知情同意书后, 抽取空腹静脉血 5 mL 左右, 一管血含抗凝剂乙二胺四乙酸 (EDTA), 防止其在运送过程中凝血, 利用 Tiangen 血液基因组 DNA 提取试剂盒 (货号: DP348-02) 用于提取血液基因组 DNA; 另一管血为不含 EDTA 的生化检测管, 其作用是分出血清进行酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定病人血清中 4-羟基壬烯醛 (4-HNE) 的水平。

1.2.3 基因型测定方法 聚合酶链式反应 (PCR) 扩增目标序列: 从血液中提取的基因组 DNA, 经过酶标仪测得质量浓度 20 ng/ $\mu\text{L}$  以上, 纯度用  $\text{OD}_{260}/\text{OD}_{280}$  表示, 数值在 1.7~1.9 之间为纯度合格, PCR 扩增目标序列, 目标序列中含有所研究的 ALDH2 rs671 基因位点, 体系共 50  $\mu\text{L}$ , 其中 50 ng 的 DNA 样本、2  $\mu\text{L}$  上游产物和 2  $\mu\text{L}$  下游产物 (上海生工公司合成)、25  $\mu\text{L}$  PCR Master Mix (2X) (thermo scientific 公司, Lithuania, K0171)、其余用 ddH<sub>2</sub>O 或 DEPC 水配到 50  $\mu\text{L}$ 。PCR 反应体系经课题组前期文献研究及验证确定为: 预变性 95  $^{\circ}\text{C}$  3 min、变性 95  $^{\circ}\text{C}$  30 s、退火 55  $^{\circ}\text{C}$  30 s、延伸 72  $^{\circ}\text{C}$  1 min、变性到延伸共 40 个循环, 最后延伸 72  $^{\circ}\text{C}$  10 min, 4  $^{\circ}\text{C}$  保存半个小时以稳定反应产物。结束后经 1% 琼脂糖凝胶, 125 V, 30 min 电泳, 电泳结果经凝胶成像系统鉴定。

纯化 PCR 产物及基因序列测定: 经过 PCR 扩增的 DNA 产物经过 Tiangen 普通 DNA 产物纯化试剂盒 (DP204-02) 纯化后, 测定得出目标序列的正向碱基对序列, 经过 Gene Bank 中找到的 ALDH2 rs671 位置附近的序列及引物序列核对, 根据位置所处的峰值显示, 最终确定 ALDH2 的基因型。

1.3 MR 基本原理的 3 个假设 MR 基本原理的三个假设: (1) 遗传变异 G 与暴露或中间表型 X 有关; (2) 除了通过暴露或中间表型 X 外, 遗传变异 G 与结果 Y 无关; (3) 遗传变异 G 与已知或未知的混杂因素 C 无关。

1.4 统计学方法 采用逆方差加权法 (IVW)、方差分析、Hardy-Weinberg 平衡分析、二元 logistic 回归分析。

## 2 结果

2.1 PSCI 与非 PSCI 病人的人口学特征和临床特

征 将 131 例病人按照 MoCA 量表 26 分划分标准分为 PSCI 组 94 例和非 PSCI 组 37 例,文化程度、饮酒后是否脸红和是否有饮酒史对病人 PSCI 的影响具有统计学意义( $P < 0.05$ )。缺血性脑卒中有部分

前循环梗死 24 例(18.32%)、腔隙性脑梗死 71 例(54.20%)、后循环梗死 36 例(27.48%),PSCI 分组中梗死类型分布的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) (见表 1)。

表 1 缺血性脑卒中 PSCI 的一般人群特征( $n$ )

分组	$n$	男	女	年龄/岁		受教育程度					
				≤60	>60	未接受教育	小学未毕业	小学毕业	初中毕业	高中中专技校	大专及以上学历
PSCI 组	94	55	39	32	62	32	13	19	17	10	3
非 PSCI 组	37	21	16	19	18	2	1	8	13	9	4
$\chi^2$	—	0.03		3.35		23.82					
$P$	—	>0.05		>0.05		<0.05					

分组	$n$	脑梗死类型			饮酒史			饮酒是否脸红			饮酒种类		
		部分前循环梗死	腔隙性脑梗死	后循环梗死	不饮酒	曾经饮酒	现在饮酒	经常	偶尔	不脸红	白酒	红酒	啤酒
PSCI 组	94	17	49	28	56	19	19	19	26	49	35	1	1
非 PSCI 组	37	7	22	8	15	7	15	22	5	10	21	1	1
$\chi^2$	—	0.92			6.02			19.03			0.25		
$P$	—	>0.05			<0.05			<0.05			>0.05		

2.2 实验室检测结果 从病人全血中提取 DNA 浓度为(54.88 ± 20.59) ng/μL,纯度(OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub>)均在 1.7 ~ 1.9 之间,通过 ALDH2 rs671 位点的多态性决定其基因型,其中 G 突变为 A,野生 GG 型 76 例,突变杂合 AG 型 52 例和突变纯和 AA 型 3 例,该基因位点经过 Hardy-Weinberg 遗传平衡定量分析显示具有恒定性( $P > 0.05$ ) (见表 2)。

表 2 ALDH2 rs671 基因的 Hardy-Weinberg 遗传平衡分析结果

基因型	$n$	构成比/%	Hardy-Weinberg 平衡分析检验	$P$
AA 型	3	2.29	1.63	>0.05
AG 型	52	39.69		
GG 型	76	58.02		
合计	131	100.00		
等位基因				
A 等位基因	58	22.14		
G 等位基因	204	77.86		
合计	262	100.00		

2.3 ALDH2 不同基因型相关变量的比较 ALDH2 各基因型 MoCA 得分差异经过单因素方差分析发现不具有统计学意义( $P > 0.05$ ),根据 ALDH2 基因型分组分析病人调查问卷中相关变量,发现相关协变量(如性别,年龄和梗死类型等)中 ALDH2 基因型的分布差异不具有统计学意义( $P > 0.05$ ),说明该

工具变量 ALDH2 基因与一些协变量无关,而对于各 ALDH2 基因型分组的血清 4-HNE 浓度的差异经过单因素方差分析发现具有统计学意义( $P < 0.05$ ),饮酒暴露相关变量如饮酒史情况和饮酒后是否脸红等变量,对 ALDH2 基因型野生型和突变型分布的影响具有统计学意义( $P < 0.05$ ) (见表 3)。

2.4 饮酒相关暴露与缺血性脑卒中 PSCI 的因果关系分析结果 将上述符合 MR 假设的 ALDH2 基因型与饮酒后是否脸红及饮酒史纳入 MR,进一步利用 ALDH2 基因型作为工具变量分析饮酒相关暴露因素与缺血性脑卒中 PSCI 之间的效应值(见表 4)。因此有饮酒史与 PSCI 之间的因果关系值  $\beta_{IVW有饮酒史} = \beta_{XY有饮酒史} = 0.606$  ( $OR = 3.334, 95\% CI: 3.038 \sim 3.653$ );饮酒后脸红与 PSCI 之间的因果关系值为  $\beta_{IVW脸红} = \beta_{XY脸红} = 0.320$  ( $OR = 4.908, 95\% CI: 4.739 \sim 6.475$ )。

### 3 讨论

有研究<sup>[11]</sup>表明 ALDH2 基因第 12 外显子中常见的功能单核苷酸多态性(SNP)是缺血性脑卒中的危险指标,SNP 是基因组中存在的最丰富和最稳定的遗传变异。本研究对酒精代谢强相关基因 ALDH2 rs671 位点基因型进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验得差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明本研究人群样本具有区域群体代表性<sup>[12]</sup>。本研究满足 MR 因果分析原理的 3 个基础假设,即遗传



工具变量与暴露或中间表型有关,通过 ALDH2 基因野生型和突变型之间饮酒相关暴露因素分析,发现饮酒暴露因素中饮酒史和饮酒是否脸红与 ALDH2 基因型的差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ );除了通过暴露或中间表型外,遗传变异与结果无关,ALDH2 基因型对缺血性脑卒中认知功能是否损伤的差异不具有统计学意义 ( $P > 0.05$ );遗传变异与已知或未知的混杂因素无关,经过 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验,ALDH2 rs671 基因位点具有恒定性,不受妊娠和其他环境因素的影响。研究发现是否具有饮酒史与病人 PSCI 间的差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),证明饮酒是脑卒中的独立危险因素

表 3 ALDH2 不同基因型相关变量的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	MoCA 得分/分	4-HNE/ (ng/ $\mu$ L)	男	女	年龄		部分前循环梗死	脑梗死类型		饮酒史			饮酒是否脸红		
					$\leq 60$ 岁	$> 60$ 岁		腔隙性脑梗死	后循环梗死	不饮酒	曾经饮酒	现在饮酒	经常	偶尔	不脸红
AA 型	19.67 $\pm$ 5.31	71.17 $\pm$ 37.01	1	2	2	1	0	1	2	3	0	0	2	1	0
AG 型	20.52 $\pm$ 6.67	40.28 $\pm$ 12.29 <sup>#</sup>	31	21	15	37	5	30	17	31	13	8	22	18	12
GG 型	20.78 $\pm$ 6.77	39.90 $\pm$ 9.74 <sup>#</sup>	44	32	34	42	19	40	17	37	13	26	35	13	28
F	0.06	10.36	0.80 *		4.32 *			7.32 *		9.77 *			8.08 *		
P	$> 0.05$	$< 0.05$	$> 0.05$		$> 0.05$			$> 0.05$		$< 0.05$			$< 0.05$		
MS <sub>组内</sub>	2.522	421.241	—		—			—		—			—		

\* 示  $\chi^2$  值; q 检验:与 AA 比较  $\#P < 0.05$

表 4 ALDH2 基因对 PSCI 和饮酒相关暴露因素的多因素分析结果

工具变量	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR(95% CI)
PSCI					
GG 野生型	—	—	—	—	1
AA + AG 突变型	0.563	0.408	1.91	0.167	1.757(0.790 ~ 3.905)
饮酒史					
GG 野生型	—	—	—	—	1
AA + AG 突变型	-0.640	0.361	3.15	0.076	0.527(0.260 ~ 1.069)
饮酒脸红					
GG 野生型	—	—	—	—	1
AA + AG 突变型	-1.037	0.421	5.97	0.023	0.358(0.122 ~ 0.824)

注:以 GG 野生型为参照的回归分析结果

本研究是基于 MR 分析原理来探究饮酒相关暴露与缺血性脑卒中病人 PSCI 的因果关系,利用与饮酒代谢强相关基因 ALDH2 基因作为工具变量来分析饮酒暴露与病人 PSCI 之间的因果关系。最终结果显示,有饮酒史和饮酒后脸红是缺血性脑卒中 PSCI 的危险因素,相关饮酒暴露如饮酒或饮酒后脸红会增加 PSCI 的发生概率 ( $OR > 1$ , 95% CI 均  $> 1$ )。此结果提示缺血性脑卒中病人入院前有饮酒史和喝酒后脸红是导致病人 PSCI 的重要危险因素,

影响疾病的严重程度及预后转归<sup>[13]</sup>。在调整相关协变量后,采用二分类 logistics 回归分析发现饮酒后脸红是 PSCI 的危险性因素。MR 分析饮酒相关暴露因素时发现饮酒后脸红与 PSCI 之间的因果关系值为  $\beta_{IVW\text{脸红}} = \beta_{XY\text{脸红}} = 0.320$  ( $OR = 4.908$ , 95% CI: 4.739 ~ 6.475),有饮酒史与 PSCI 之间的因果关系值为  $\beta_{IVW\text{有饮酒史}} = \beta_{XY\text{有饮酒史}} = 0.606$  ( $OR = 3.334$ , 95% CI: 3.038 ~ 3.653),显示有饮酒史及饮酒后脸红与缺血性脑卒中后 PSCI 之间存在因果关系,即有有饮酒史和饮酒后脸红是 PSCI 的危险因素,相关饮酒暴露如饮酒或饮酒后脸红会增加缺血性脑卒中 PSCI 的危险性。

在健康人群或高危人群中倡导减少酒精的摄入,喝酒后脸红病人尽量减少饮用酒精或者不喝酒,能够有效地降低缺血性脑卒中 PSCI 的发生风险,其机制可能与人体在饮酒后,机体内酒精不能及时、完全代谢消除时,易产生一些有毒的醛类和一些自由基,引起正常膜结构功能的破坏,造成皮下一些微血管的破裂,引起酒后脸红,酒精的代谢产物还能与脑组织中的卵磷脂结合,会直接损伤脑内神经细胞。大脑中的脑白质由神经纤维聚集而成,参与执行、注意、记忆以及视觉空间等脑功能活动,而大脑完整的白质连接是维持正常认知功能的结构基础<sup>[14]</sup>。酒精及其一些代谢产物的神经毒性均可降低神经元活动,干扰神经递质的释放与表达。酒精通过以上作用机制造成病人学习记忆等 PSCI<sup>[15]</sup>。

本研究首次基于孟德尔随机化分析方法研究饮酒暴露与缺血性脑卒中 PSCI 间的因果关系,发现缺血性脑卒中病人入院前有饮酒史和饮酒后脸红与其 PSCI 间存在正向因果关联。但本研究人群中完全前循环梗死病人出现完全大脑中动脉综合征即三偏症、意识障碍和失语,无法完成问卷调查。其次一些调查者拒绝参与抽血检测,导致部分抽样偏倚。其

次是利用 MR 和横断面调查资料进行因果推断,虽然 MR 研究对生物标志物与缺血性脑卒中 PSCI 的因果关系提供了大量证据,但这方面依托的队列研究较少,是进一步研究的方向。最后,ALDH2 等位突变基因是缺血性脑卒中的重要危险因素,但不同民族、不同国家和不同地区的研究结果不完全一致,对于不同人群的基因研究还需进一步综述和论证。

#### [参 考 文 献]

- [1] 郭慧丽,陈长香.初发脑卒中后认知功能障碍发生的相关因素分析及干预[J].华北理工大学学报(医学版),2020,22(4):278.
- [2] 吕洁,蒋晓山,张晶,等.NLRP3 炎症小体组分 NLRP3 及 CARD8 基因的遗传变异与缺血性脑卒中[J].脑与神经疾病杂志,2020,28(10):645.
- [3] HU Q,HAO P,LIU Q,*et al.* Mendelian randomization studies on atherosclerotic cardiovascular disease: evidence and limitations [J]. *Sci China Life Sci*,2019,62(6):758.
- [4] 胡春雨,李建新,曹杰,等. ALDH2 基因 rs671 位点与中国人人群心血管代谢危险因素的关系[J].中国分子心脏病学杂志,2020,20(2):3310.
- [5] SUN SQ,HE J,ZHANG Y,*et al.* Genetic polymorphisms in the ALDH2 gene and the risk of ischemic stroke in a Chinese han population[J]. *Oncotarget*,2017,8(60):101936.
- [6] D'Souza Y,Elharram A,Soon-Shiong R,*et al.* Characterization of Aldh2  $-/-$  mice as an age-related model of cognitive impairment

- and Alzheimer's disease[J]. *Mol Brain*,2015,8:27.
- [7] 钟丽,张涛.饮酒模式的评估及分类[J].四川精神卫生,2015,28(5):485.
- [8] 陈南星,刘婷,蔡奔,等.卒中版蒙特利尔认知评估量表的开发及测评[J].蚌埠医学院学报,2020,45(2):267.
- [9] CARSON N,LEACH L,MURPHY KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*,2018,33(2):379.
- [10] 陈晓莹.蒙特利尔认知评估量表与简易精神状态量表在评估外科老年病人认知功能中的得分转换及验证[D].广州:南方医科大学,2019.
- [11] ZHANG J,YANG J,ZHANG L,*et al.* A new SNP genotyping technology Target SNP-seq and its application in genetic analysis of cucumber varieties [J]. *Sci Rep*,2020,10(1):5623.
- [12] 姜树朋,李艳,童永清.武汉地区 536 名体检人群 ALDH2 的基因多态性分布[J].海南医学,2016,27(23):3820.
- [13] 张艳玲.饮酒与大动脉粥样硬化型卒中及颅内血管狭窄的相关性分析[D].泸州:西南医科大学,2020.
- [14] 苏军,叶赞亚,严韬,等.慢性酒精性中毒性脑病病人脑白质损伤和认知功能的研究[J].现代实用医学,2019,31(8):1115.
- [15] 马晓,顾家鹏,王传升.酒依赖病人脑结构和认知功能损伤的功能磁共振研究进展[J].中国药物依赖性杂志,2017,26(2):92.

(本文编辑 刘梦楠)

## 《蚌埠医学院学报》征订启事

《蚌埠医学院学报》创刊于 1976 年 3 月,由安徽省教育厅主管,蚌埠医学院主办,国内外公开发行的综合性医学学术期刊。主要刊登实验医学论文和应用医学论文。设有述评、基础医学、大学生科技园地、临床医学、检验医学、影像医学、药学、公共卫生、祖国医学、精神卫生、护理学、技术与方法、综述、个案报道等栏目。

本学报现为月刊,每月 15 日出版,国际标准 A4 开本,144 页,无光铜版纸印刷。标准刊号:ISSN 1000-2200;CN 34-1067/R;CODEN:BYIXEM。邮发代号:26-37,每册定价 15.00 元,全年 180.00 元。欢迎广大读者及时向当地邮局订阅,也可直接向本刊编辑部订阅,免收邮寄费。

邮购地址:安徽省蚌埠市东海大道 2600 号 邮政编码:233030 电话:(0552)3175456

http://xuebao.bbmc.edu.cn E-mail:byxb@vip.163.com

《蚌埠医学院学报》编辑部