

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.09.014
文章编号: 1005-8982 (2025) 09-0092-07

临床研究·论著

脑梗死患者外周血线粒体DNA拷贝数 与病情严重程度的相关性研究*

翁锐强¹, 古晓东¹, 赵俊丽², 李霞², 刘苏东^{1,2}

(1.梅州市人民医院 基础医学研究所, 广东 梅州 514031; 2.汕头大学医学院
梅州临床学院, 广东 梅州 514031)

摘要: **目的** 探讨外周血线粒体DNA(mtDNA)拷贝数与脑梗死患者病情严重程度的关系。**方法** 选取2024年1月—2024年11月在梅州市人民医院诊断为脑梗死的199例患者为研究对象。根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分结果将脑梗死患者分为轻度组(NIHSS评分 ≤ 4 分)与中重度组(NIHSS评分 > 4 分);按照脑梗死患者外周血mtDNA拷贝数的中位数将患者分为高mtDNA组和低mtDNA组。采用实时定量聚合酶链反应检测患者外周血mtDNA拷贝数水平;采用Spearman秩相关和多因素一般Logistic回归模型分析mtDNA拷贝数与脑梗死患者临床参数的相关性和影响因素。**结果** 轻度组与中重度组患者在年龄、NIHSS评分、白细胞和中性粒细胞方面均存在差异($P < 0.05$)。中重度组脑梗死患者mtDNA拷贝数低于轻度组($P < 0.05$)。高mtDNA组脑梗死患者的NIHSS评分低于低mtDNA组脑梗死患者($P < 0.05$)。Spearman相关性分析显示,外周血mtDNA拷贝数与患者的NIHSS评分($r_s = -0.446, P < 0.05$)、年龄($r_s = -0.115, P < 0.05$)、白细胞($r_s = -0.204, P < 0.05$)、中性粒细胞($r_s = -0.221, P < 0.05$)、淋巴细胞($r_s = 0.185, P < 0.05$)和甘油三酯($r_s = 0.167, P < 0.05$)均相关。多因素一般Logistic回归分析结果显示,高mtDNA拷贝数是脑梗死患者病情严重程度的保护因素[OR = 0.496(95% CI: 0.380, 0.647)]($P < 0.05$)。**结论** 外周血mtDNA拷贝数水平与脑梗死严重程度具有显著的关联,提示其可能作为评估脑梗死病情的重要循环标志物。

关键词: 脑梗死; mtDNA拷贝数; NIHSS; 严重程度; 相关性

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

Association between peripheral blood mitochondrial DNA copy number and disease severity in cerebral infarction patients*

Weng Rui-qiang¹, Gu Xiao-dong¹, Zhao Jun-li², Li Xia², Liu Su-dong^{1,2}

(1. Institute of Basic Medical Sciences, Meizhou People's Hospital, Meizhou, Guangdong 514031, China;
2. Meizhou Clinical College, Shantou University Medical College, Meizhou, Guangdong 514031, China)

Abstract: **Objective** To investigate the association between peripheral blood mitochondrial DNA (mtDNA) copy number and disease severity in patients with cerebral infarction. **Methods** We enrolled 199 cerebral infarction patients diagnosed at Meizhou People's Hospital from January to November 2024. Patients were stratified by NIH Stroke Scale (NIHSS) scores into mild (≤ 4) and moderate-severe (> 4) groups, and further divided into high and low mtDNA groups based on median copy number. Quantitative real-time PCR was used to measure mtDNA levels. Spearman correlation and multivariate logistic regression analyses were performed to assess relationships between

收稿日期: 2025-01-X21

* 基金项目: 广东省自然科学基金(No: 2024A1515010809); 广东省医学科研基金(No: A2023154); 梅州市医药卫生科研课题资助项目(No: 2024-B-081)

[通信作者] 刘苏东, E-mail: vanguard_1987@163.com; Tel: 13750565431

mtDNA copy number and clinical parameters. **Results** Significant differences were observed in age, NIHSS scores, leukocyte and neutrophil counts between severity groups (all $P < 0.05$). Moderate-severe patients showed significantly lower mtDNA copy numbers than mild cases ($P < 0.05$). Patients with high mtDNA had lower NIHSS scores than those with low mtDNA ($P < 0.05$). mtDNA copy number correlated negatively with NIHSS ($r_s = -0.446$, $P < 0.001$), leukocytes ($r_s = -0.204$, $P = 0.004$) and neutrophils ($r_s = -0.221$, $P = 0.002$), and positively with lymphocytes ($r_s = 0.185$, $P = 0.009$) and triglycerides ($r_s = 0.167$, $P = 0.020$). Multivariate analysis identified high mtDNA as an independent protective factor against severe infarction ($\hat{OR} = 0.496$, 95% CI: 0.380, 0.647, $P < 0.05$).

Conclusion Peripheral blood mtDNA copy number significantly correlates with cerebral infarction severity, suggesting its potential as a circulating biomarker for disease assessment.

Keywords: cerebral infarction; mitochondrial DNA copy number; national institutes of health stroke scale; disease severity; correlation

脑卒中是导致残障和认知缺损的主要原因,占全球死亡的5.2%^[1]。脑血管的暂时或永久性阻塞引起缺血性中风,导致脑梗死,随之脑组织坏死和局部神经元损伤^[2]。脑缺氧后,神经细胞经历氧化应激、能量错乱、兴奋性毒性、酸中毒、炎症反应、钙平衡失调、细胞凋亡等级联损伤,最终引发中枢神经系统功能障碍^[3]。在中国,脑梗死以其高发病率、高复发率、高致残率、高病死率等特点成为了公共卫生领域的一大挑战^[4]。因此,准确识别脑梗死患者的发病情况、评估其神经功能缺损的严重程度及预测预后走向,并及时采取针对性的治疗措施,最大限度地减轻脑细胞受损程度,对提升脑梗死患者的临床疗效具有重要意义。

线粒体是细胞内的“动力厂”,负责多种细胞功能,如能量代谢、活性氧物质生成、钙平衡、细胞增殖和凋亡。过度的活性氧物质会损伤蛋白质、DNA和脂质,进而导致细胞老化和病变^[5]。线粒体DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 是一种16.6 kb 环形DNA分子,编码电子传递链相关的2个核糖体RNA、22个转运RNA和13种蛋白质^[6]。线粒体在脑梗死的发病和康复过程中扮演重要角色,mtDNA拷贝数反映了线粒体与细胞核DNA拷贝的比值,可作为衡量线粒体数量的一种关键指标。近年来,mtDNA拷贝数作为一种新兴生物标志物,因其低廉的成本、便捷的获取方式,以及与脑梗死等慢性疾病之间的紧密联系而备受关注。

然而,尽管mtDNA作为反映线粒体代谢和功能的重要标志,其拷贝数与脑梗死的发病风险和疾病预后有密切的关联,但目前mtDNA拷贝数与脑梗死严重程度关系的研究较少,二者之间的确切关系尚待进一步阐明。本研究旨在深入探讨外

周血mtDNA拷贝数与脑梗死患者病情严重程度的关系,为评估脑梗死患者的病情提供更为精准的依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

病例组由2024年1月—2024年11月在梅州市人民医院诊断为脑梗死的199例患者组成,其中男性135例,女性64例,平均年龄(65.92 ± 9.80)岁。所有脑梗死患者的诊断均基于《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[7]诊断标准。所有梗死患者为首发发作,经临床检查[体征、病史、生化检测、美国国立卫生院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)、CT扫描、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和其他辅助诊断检查]确诊。本研究已获得梅州市人民医院人类研究伦理委员会批准(梅市伦审2024-C-199),患者均知情同意。

1.2 分组

对脑梗死患者进行病情评估,按照入院时的NIHSS评分将脑梗死患者分为轻度组134例(NIHSS评分 ≤ 4 分)与中重度组65例(NIHSS评分 > 4 分)^[8]。根据患者外周血mtDNA拷贝数的中位数将患者分为高mtDNA组(99例)和低mtDNA组(100例)^[9-10]。

1.3 外周血DNA提取

采集患者入院时静脉血3 mL,保存于含2% EDTA- K_2 的管中,并存放在4℃的冰箱待用。使用血液基因组DNA提取试剂盒(购自北京天根生化科技有限公司)进行检测,从患者外周血细胞中提取高纯度的基因组DNA,用超微量分光光度计

(NanoPhotometer N80 Touch 型,德国 Implen 公司)检测 DNA 的浓度和质量。

1.4 实时荧光定量聚合酶链反应检测 mtDNA 拷贝数水平

对脑梗死患者外周血 DNA 中的 mtDNA 拷贝数水平进行实时荧光定量聚合酶链反应检测,使用 SYBR®Premix Ex Taq™ 试剂盒(试剂盒购自大连宝生物技术有限公司)和 LineGene 9600 定量 PCR 系统(FQD-96A 型 PCR 购自杭州博日科技有限公司)进行检测。根据参考文献[11]获得人类线粒体编码的 NADH 脱氢酶 1 (mitochondrial NADH dehydrogenase 1, MT-ND1)基因和 β-珠蛋白的 PCR 引物序列,并由生工生物工程(上海)股份有限公司进行设计和合成。MT-ND1 引物序列,正向:5'-CCTAATGCTTACCGAACGA-3',长度 19 bp;反向:5'-GGGTGATGGTAGATGTGGC-3',长度 19 bp;β-珠蛋白引物序列,正向:5'-CTGCTGGTGGTCTACCC TTG-3',长度 20 bp;反向:5'-AGGCCATCACTAAAG GCACC-3',长度 20 bp。根据 SYBR®Premix Ex Taq™ 试剂盒说明设置实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)反应体系和反应条件。qRT-PCR 反应体系:10 μL TB Green Premix Ex Taq II, 0.8 μL 正向引物, 0.8 μL 反向引物,10 ng 模板,双蒸水补足至 20 μL。qRT-PCR 反应条件:95 ℃ 预变性 5 min, 95 ℃ 变性

15 s, 56 ℃ 30 s, 72 ℃ 30 s,共 40 个循环。mtDNA 拷贝数水平通过 mtDNA 拷贝数/nDNA 比值表示,采用 2^{-ΔΔCt} 相对定量法计算得出。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 *t* 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 秩相关;影响因素分析采用多因素一般 Logistic 回归模型。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情严重程度患者基线资料的比较

本研究共招募脑梗死患者 199 例,其中男性 135 例,女性 64 例。轻度组和中重度组患者的性别构成、高血压患病率、糖尿病患病率、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c),单核细胞数目、总胆固醇、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平比较,经 χ^2 或 *t* 检验,差异均无统计学意义(*P* > 0.05),轻度组、中重度组患者的年龄、NIHSS 评分、甘油三酯、白细胞、中性粒细胞和淋巴细胞数目比较,经 χ^2 / *t* 检验,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 不同病情严重程度患者基线资料的比较

组别	<i>n</i>	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性 例(%)	高血压 例(%)	糖尿病 例(%)	NIHSS评分 ($\bar{x} \pm s$)	LVEF/ (%, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c/ (%, $\bar{x} \pm s$)	甘油三酯/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
轻度组	134	64.06 ± 9.78	91(67.90%)	116(86.6%)	54(40.3%)	1.78 ± 1.44	63.82 ± 5.95	6.98 ± 1.88	1.70 ± 1.30
中重度组	65	69.77 ± 8.71	44(67.69%)	52(80.0%)	17(26.15%)	11.14 ± 5.48	62.94 ± 5.59	6.78 ± 1.79	1.32 ± 0.82
<i>t</i> /χ ² 值		3.996	0.001	0.953	3.553	13.518	0.967	0.697	2.144
<i>P</i> 值		0.000	0.975	0.329	0.059	0.000	0.326	0.486	0.033

组别	总胆固醇/(mmol/ L, $\bar{x} \pm s$)	HDL/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	白细胞计数/ (× 10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	中性粒细胞计数/ (× 10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	单核细胞计数/ (× 10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	淋巴细胞计数/ (× 10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)
轻度组	4.84 ± 1.33	1.17 ± 0.39	2.98 ± 1.04	7.64 ± 2.58	5.29 ± 2.42	0.41 ± 0.68	1.83 ± 1.18
中重度组	4.67 ± 1.17	1.11 ± 0.31	2.79 ± 0.98	9.06 ± 2.71	6.87 ± 2.62	0.56 ± 0.50	1.50 ± 0.92
<i>t</i> /χ ² 值	0.877	1.077	1.215	3.567	4.166	1.628	1.989
<i>P</i> 值	0.381	0.320	0.226	0.000	0.000	0.105	0.048

2.2 不同患者拷贝数及 NIHSS 评分的比较

轻度组、中重度组脑梗死患者 mtDNA 拷贝数比较,经 *t* 检验,差异有统计学意义(*P* < 0.05);轻度组

患者外周血 mtDNA 拷贝数大于中重度组(见表 2 和图 1A)。根据外周血 mtDNA 拷贝数水平定量结果,将脑梗死患者分为高 mtDNA 组(mtDNA 拷贝数>

335.46)与低 mtDNA 组(mtDNA 拷贝数 ≤ 335.46),两组患者 NIHSS 评分比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),高 mtDNA 组脑梗死患者 NIHSS 评分低于低 mtDNA 组($P < 0.05$)(见表 3 和图 1B)。

表 2 不同病情严重程度脑梗死患者 mtDNA 拷贝数比较

组别	<i>n</i>	男性 例(%)	mtDNA 拷贝数 ($\bar{x} \pm s$)
轻度组	134	91(67.90)	514.64 $\pm$ 00.49
中重度组	65	44(67.69)	235.25 $\pm$ 120.151
χ^2/t 值		0.001	9.336
P 值		0.975	0.000

表 3 不同 mtDNA 拷贝数水平脑梗死患者 NIHSS 评分比较

组别	<i>n</i>	男性 例(%)	NIHSS 评分 ($\bar{x} \pm s$)
高 mtDNA 组	99	64(64)	2.95 $\pm$ 3.41
低 mtDNA 组	100	71(71.71)	6.75 $\pm$ 6.51
χ^2/t 值		1.358	-5.141
P 值		0.244	0.000

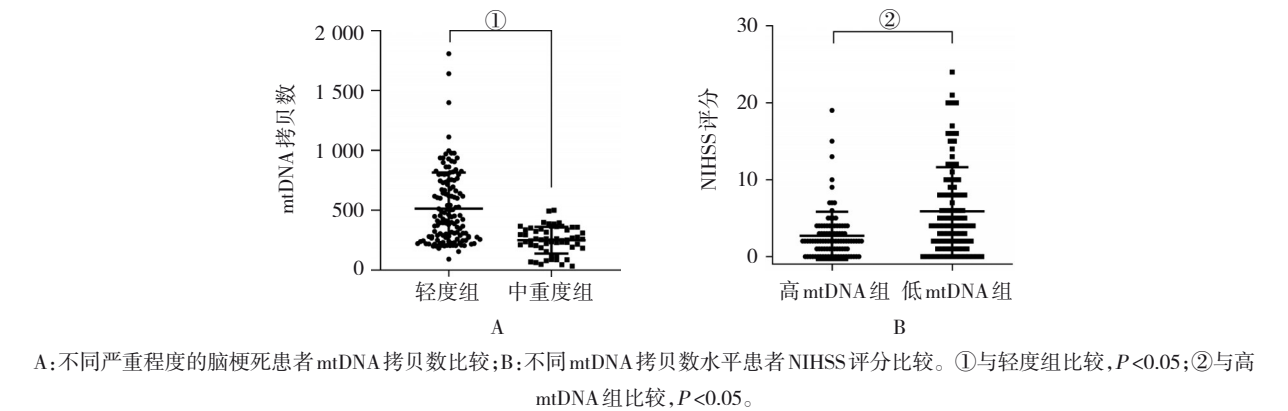
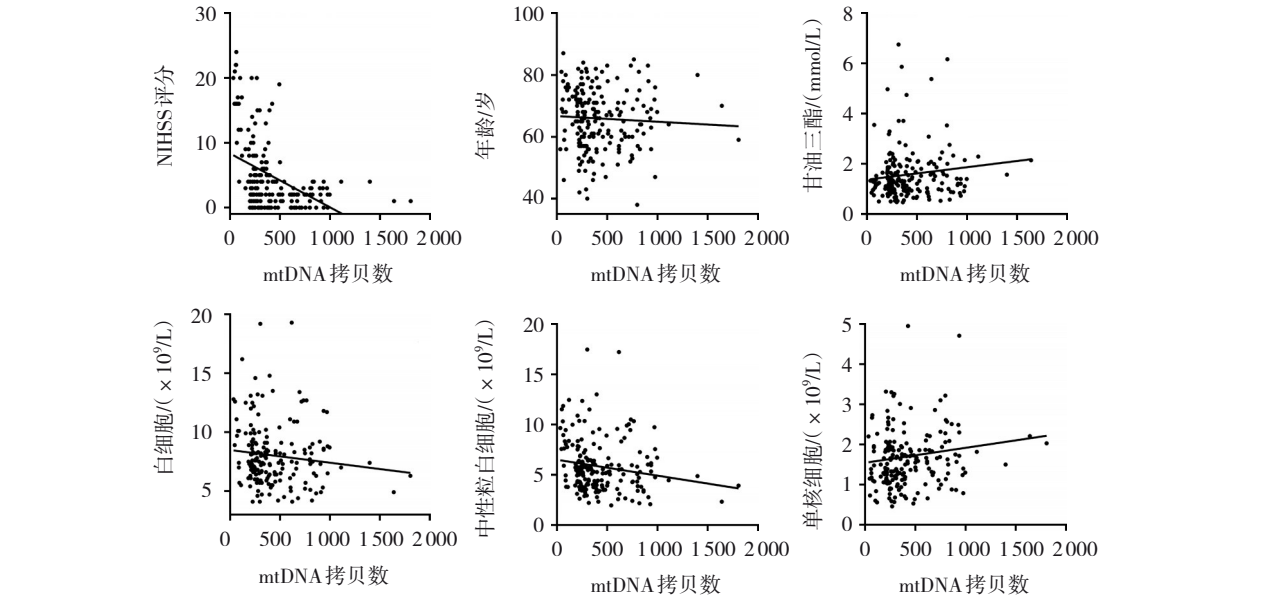


图 1 不同患者 mtDNA 拷贝数及 NIHSS 评分的比较

2.3 mtDNA 拷贝数与患者临床参数的相关性分析

Spearman 相关性分析结果显示, 外周血 mtDNA 拷贝数水平与患者 NIHSS 评分($r_s = -0.446$, $P = 0.000$)、白细胞($r_s = -0.204$, $P = 0.004$)、中性粒

细胞($r_s = -0.221$, $P = 0.002$)、年龄($r_s = -0.115$, $P = 0.006$)均呈负相关; 与甘油三酯($r_s = 0.167$, $P = 0.020$)和淋巴细胞($r_s = 0.185$, $P = 0.009$)均呈正相关。见图 2。



2.4 脑梗死患者严重程度的影响因素分析

将脑梗死患者严重程度作为因变量(轻度 = 0、中重度 = 1),患者外周血 mtDNA 拷贝数、年龄、甘油三酯和白细胞(均为实测值)作为自变量,进行多因素一般 Logistic 回归分析,结果显示,年龄 [$\hat{OR} = 1.081$ (95% CI: 1.035, 1.128)]、白细胞 [$\hat{OR} =$

1.258 (95% CI: 1.086, 1.459)]均为脑梗死患者进展成中重度程度的独立危险因素 ($P < 0.05$);高 mtDNA 拷贝数是脑梗死进展成中重度程度的保护性因素 ($P < 0.05$),每增加 100 个 mtDNA 拷贝数,相关的患者发展成中重度脑梗死风险比 $\hat{OR} = 0.496$ (95% CI: 0.380, 0.647)。见表 4。

表 4 脑梗死患者严重程度的多因素一般 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
年龄	0.078	0.022	12.307	0.000	1.081	1.035	1.128
甘油三酯	-0.221	0.238	0.866	0.352	0.801	0.503	1.278
白细胞	0.230	0.075	9.295	0.002	1.258	1.086	1.459
mtDNA 拷贝数	-0.701	0.135	26.854	0.000	0.496	0.380	0.647

3 讨论

线粒体健康在卒中的发病机制和康复过程中起着重要作用,而 mtDNA 拷贝数是一个新兴的生物标志物,近年来因其经济实惠、易于获取的特性,并与包括卒中在内的慢性疾病相关而引起了关注。mtDNA 耗竭综合征是一种罕见遗传性疾病,其典型特征是 mtDNA 拷贝数的严重丢失,进而引发偏头痛、脑白质病和脑卒中^[12-13]。相反,在原发性线粒体疾病^[14]和某些癌症患者^[15]中发现 mtDNA 拷贝数异常升高。研究揭示 mtDNA 拷贝数可被视为线粒体功能障碍、氧化应激、氧化磷酸化受损和炎症的指标,这些均是决定卒中损伤程度和预后的关键病理生理因素^[16-17]。

本研究聚焦于新发脑梗死患者,通过对其外周血进行 mtDNA 拷贝数检测,深入探究患者 NIHSS 评分与 mtDNA 拷贝数的关系,结果发现 mtDNA 拷贝数与患者 NIHSS 评分、年龄、白细胞呈负相关。这一发现与 FORAM 等^[18]研究结果相似,该研究表明,mtDNA 拷贝数与年龄呈负相关,女性的 mtDNA 拷贝数大于男性,并且 mtDNA 拷贝数是全因死亡率的一个强有力的独立预测因素。根据 KNEZ 等^[19]研究结果,外周血中 mtDNA 的相对含量与白细胞计数呈负相关。ZHOU 等^[20]研究发现,线粒体活性氧的增加引起了炎症小体的多蛋白炎症复合物的组装,炎症会损伤 mtDNA,这可能会进一步刺激炎症过程。在之前的临床研究中,外周血白细

胞计数和线粒体 DNA 含量都与炎症相关过程有关,如动脉粥样硬化^[21]。mtDNA 拷贝数与白细胞粒长度协同降低,并与内皮功能损伤相关,提示线粒体稳态失衡可能加速血管病变进程,间接增加脑梗死风险^[7]。本研究在评估脑梗死患者严重程度的影响因素分析中,通过校正白细胞及年龄因素,Logistic 回归分析结果明确患者年龄及白细胞是脑梗死患者严重程度进展的危险因素。

本研究结果发现,不同严重程度的脑梗死患者外周血中 mtDNA 拷贝数存在差异,其中 mtDNA 在中重度梗死患者拷贝数低于轻度患者,且 mtDNA 拷贝数与 NIHSS 评分呈负相关,多因素一般 Logistic 回归分析进一步表明 mtDNA 拷贝数是影响脑梗死患者病情严重程度的保护性因素。这一系列结果表明外周血 mtDNA 拷贝数水平与脑梗死严重程度具有显著的关联,提示 mtDNA 拷贝数可能作为评估脑梗死病情的重要循环标志物。低水平 mtDNA 含量与氧化应激的加剧和动脉粥样硬化增强相关,在缺血性卒中中扮演着重要角色。一项针对小规模人群研究发现缺血性卒中患者的 mtDNA 拷贝数显著低于对照组,并且缺血性卒中患者氧化谷胱甘肽和 8-羟基-2'-去氧鸟苷的水平显著升高,进一步提示低 mtDNA 含量与缺血性卒中的关系在与糖尿病、代谢综合征的个体中尤为突出^[22]。在一项涉及 21 870 例参与者的大型前瞻性队列研究中,研究者发现 mtDNA 拷贝数下降 1 个标准差,冠心病、脑卒中和心血管疾病的发病率风险

比分别为1.29、1.11和1.23,表明mtDNA拷贝数与卒中发病率呈负相关^[23]。本研究虽然发现重度脑梗死患者mtDNA拷贝数显著降低,但研究未纳入氧化应激指标及炎症因子的检测,因而后续将增加氧化应激及炎症指标的检测,以进一步探究mtDNA拷贝数与脑梗死患者体内氧化应激与炎症反应的关系。

研究表明,mtDNA拷贝数变化与大脑动脉粥样硬化的发生、发展相关。线粒体D环突变和TFAM基因功能紊乱可引起mtDNA拷贝数减少,从而影响神经细胞的线粒体代谢和功能,参与了缺血性中风的病理损伤机制^[24-25]。此外,有研究表明,低mtDNA拷贝数与动脉粥样硬化患者次级住院和死亡风险增加相关。SONG等^[26]在调查1484例脑梗死患者后发现,mtDNA拷贝数与卒中全因死亡风险相关,低mtDNA拷贝数卒中患者面临更高的全因死亡风险。另一项研究则对来自25个国家、3498例急性首发卒中患者的基线白细胞mtDNA拷贝数进行测量,并关联卒中后1个月结局,结果发现低mtDNA拷贝数与1个月残疾风险增加密切相关,其中包括不良功能结局及死亡率的上升^[27]。这些结果提示mtDNA拷贝数可作为一种新颖且强有力的中风后预后标志,可能是中风后结果的因果关键因素。

尽管现有研究结果表明mtDNA拷贝数可能作为卒中后结局的重要风险因素,但关于mtDNA拷贝数是否与卒中严重程度相关的研究仍显不足。在心血管疾病中,mtDNA拷贝数的降低是心血管疾病风险及严重程度的危险因素,且与临床表现的严重程度、多支血管病变和Gensini评分呈负相关^[28-29]。本研究同样发现mtDNA与脑梗死严重程度相关,高mtDNA组脑梗死患者的NIHSS评分显著低于低mtDNA拷贝数的脑梗死患者。多因素一般Logistic回归分析结果显示,高mtDNA拷贝数是患者发展为中重度脑梗的独立保护性因素;每增加100个mtDNA拷贝数,相关的患者发展成中重度脑梗风险比为0.496。这一结果提示mtDNA拷贝数可能与脑梗死患者病情的恶化相关,且提升患者的mtDNA拷贝数或许能为减缓其病情进展带来积极影响。

本研究存在一些局限性。首先,作为一项单

中心回顾性研究,样本量数量有限及NIHSS评分依赖于医生主观判断,可能导致选择偏移并影响结论的可靠性,未来亟需开展大样本、多中心的前瞻性研究进行验证。其次,鉴于外周血中细胞数目及炎症细胞在动脉粥样硬化发病机制中的重要作用^[30],本研究已对白细胞计数进行校正,以减少回归模型中的混杂效应,后续仍需进一步探讨外周血炎症细胞计数在mtDNA拷贝数与脑梗死疾病之间关系中的潜在作用。第三,本研究仅收集患者入院时的NIHSS评分,缺少对患者后续的回访数据,因此无法评估mtDNA拷贝数是否有助于评价脑梗死预后,在未来研究中,将对患者进行长期的回访,以验证mtDNA拷贝数对患者病情预后的预测价值。

综上所述,本研究发现外周血mtDNA拷贝数水平与脑梗死严重程度具有显著的关联,提示mtDNA拷贝数可能作为评估脑梗死病情的重要循环标志物。后续的研究中需证实其实因果性、建立标准化检测体系并开发有效干预手段,为联合线粒体功能评估优化脑卒中风险分层,靶向线粒体生物合成的药物或辅助疗法的研究提供潜在的方向。

参考文献:

- [1] YANG D, CHERIAN L, ARFANAKIS K, et al. Intracranial atherosclerotic disease and neurodegeneration: a narrative review and plausible mechanisms[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2024, 33(12): 108015.
- [2] PENG L, HU G Q, YAO Q F, et al. Microglia autophagy in ischemic stroke: a double-edged sword[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1013311.
- [3] 陈露露, 罗萌, 苏凯奇, 等. 内质网-线粒体互作在卒中后认知障碍中的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(7): 1023-1028.
- [4] WEI Y F, XIE X W, PAN Y S, et al. Early vs delayed antihypertensive treatment in acute single subcortical infarction: a secondary analysis of the CATIS-2 randomized clinical trial[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(8): e2430820.
- [5] GUO Y, GUAN T, SHAFIQ K, et al. Mitochondrial dysfunction in aging[J]. Ageing Res Rev, 2023, 88: 101955.
- [6] BERNARDINO GOMES T M, VINCENT A E, MENDER K E, et al. Mechanisms and pathologies of human mitochondrial DNA replication and deletion formation[J]. Biochem J, 2024, 481(11): 683-715.
- [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] 陈妙, 叶颖颖, 檀丽, 等. NIHSS 评分导向的分层护理模式在 AIS 患者救护中的应用[J]. 中国医药指南, 2023, 21(8): 167-169.
- [9] NYMBERG P, MEMON A A, SUNDQUIST J, et al. Mitochondria-DNA copy-number and incident venous thromboembolism among middle-aged women: a population-based cohort study[J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 52(1): 148-157.
- [10] 鲁召辉, 宋红星, 马龙飞, 等. 外周循环线粒体 DNA 拷贝数与急性心肌梗死患者近期预后的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(10): 1190-1194.
- [11] LI K B, DAI M J, SACIROVIC M, et al. Leukocyte telomere length and mitochondrial DNA copy number associate with endothelial function in aging-related cardiovascular disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1157571.
- [12] STAVELY R, OTT L C, RASHIDI N, et al. The oxidative stress and nervous distress connection in gastrointestinal disorders[J]. Biomolecules, 2023, 13(11): 1586.
- [13] WANG H Y, HAN Y J, LI S W, et al. Mitochondrial DNA depletion syndrome and its associated cardiac disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 808115.
- [14] 温丽民, 李冉, 郝延磊, 等. 与 MELAS 综合征相关的线粒体基因异质性研究进展[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(13): 1885-1888.
- [15] MEMON A A, VATS S, SUNDQUIST J, et al. Mitochondrial DNA copy number: linking diabetes and cancer[J]. Antioxid Redox Signal, 2022, 37(16/18): 1168-1190.
- [16] CASTELLANI C A, LONGCHAMPS R J, SUN J, et al. Thinking outside the nucleus: mitochondrial DNA copy number in health and disease[J]. Mitochondrion, 2020, 53: 214-223.
- [17] ZENG X, ZHANG Y D, MA R Y, et al. Activated Drp1 regulates p62-mediated autophagic flux and aggravates inflammation in cerebral ischemia-reperfusion via the ROS-RIP1/RIP3-exosome axis[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 25.
- [18] ASHAR F N, MOES A, MOORE A Z, et al. Association of mitochondrial DNA levels with frailty and all-cause mortality[J]. J Mol Med (Berl), 2015, 93(2): 177-186.
- [19] KNEZ J, WINCKELMANS E, PLUSQUIN M, et al. Correlates of peripheral blood mitochondrial DNA content in a general population[J]. Am J Epidemiol, 2016, 183(2): 138-146.
- [20] ZHOU R B, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation[J]. Nature, 2011, 469(7329): 221-225.
- [21] CHEN S Y, XIE X J, WANG Y J, et al. Association between leukocyte mitochondrial DNA content and risk of coronary heart disease: a case-control study[J]. Atherosclerosis, 2014, 237(1): 220-226.
- [22] LIEN L M, CHIOU H Y, YEH H L, et al. Significant association between low mitochondrial DNA content in peripheral blood leukocytes and ischemic stroke[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(11): e006157.
- [23] ASHAR F N, ZHANG Y Y, LONGCHAMPS R J, et al. Association of mitochondrial DNA copy number with cardiovascular disease[J]. JAMA Cardiol, 2017, 2(11): 1247-1255.
- [24] ZHANG Z J, YANG D Z, ZHOU B X, et al. Decrease of MtDNA copy number affects mitochondrial function and involves in the pathological consequences of ischaemic stroke[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(15): 4157-4168.
- [25] OLIVEIRA V C de, ROBALLO K C S, MARIANO JUNIOR C G, et al. Gene editing technologies targeting TFAM and its relation to mitochondrial diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2023, 1429: 173-189.
- [26] SONG L, LIU T L, SONG Y, et al. mtDNA copy number contributes to all-cause mortality of lacunar infarct in a Chinese prospective stroke population[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2020, 13(5): 783-789.
- [27] CHONG M R, NARULA S, MORTON R, et al. Mitochondrial DNA copy number as a marker and mediator of stroke prognosis: observational and mendelian randomization analyses[J]. Neurology, 2022, 98(5): e470-e482.
- [28] BORDONI L, PETRACCI I, PELIKANT-MALECKA I, et al. Mitochondrial DNA copy number and trimethylamine levels in the blood: new insights on cardiovascular disease biomarkers[J]. FASEB J, 2021, 35(7): e21694.
- [29] QIN P, QIN T H, LIANG L, et al. The role of mitochondrial DNA copy number in cardiometabolic disease: a bidirectional two-sample mendelian randomization study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 45.
- [30] WANG J, ZHAO Y, LV C M, et al. The prognosis of neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in elderly with acute ischemic stroke[J]. Clin Interv Aging, 2024, 19: 1715-1720.
- (张西倩 编辑)
- 本文引用格式:**翁锐强, 古晓东, 赵俊丽, 等. 脑梗死患者外周血线粒体 DNA 拷贝数与病情严重程度的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(9): 92-98.
- Cite this article as:** WENG R Q, GU X D, ZHAO J L, et al. Association between peripheral blood mitochondrial DNA copy number and disease severity in cerebral infarction patients[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(9): 92-98.