

本文引用:彭俊宇,邢红霞,吴亦琦,等. 组蛋白去乙酰化酶9基因 rs73307079 位点与烟雾病发生风险的关系[J]. 新乡医学院学报,2022,39(11):1036-1040. DOI:10.7683/xyxyxb.2022.11.007.

【临床研究】

组蛋白去乙酰化酶9基因 rs73307079 位点与烟雾病发生风险的关系

彭俊宇^{1,2}, 邢红霞^{2,3}, 吴亦琦⁴, 刘梦豪^{1,5}, 左书茜^{1,5}, 张雪薇^{2,3}, 邢瑶平^{2,3}, 李超堃⁴, 赵新利⁶
(1. 新乡医学院第一附属医院神经内科,河南 卫辉 453100;2. 新乡市运动障碍性疾病重点实验室,河南 新乡 453003;3. 新乡医学院第三附属医院神经内科,河南 新乡 453003;4. 新乡医学院基础医学院生理学与病理生理学教研室,河南 新乡 453003;5. 河南省生物精神病学重点实验室,河南 新乡 453002;6. 新乡医学院第一附属医院神经外科,河南 卫辉 453100)

摘要: **目的** 探讨烟雾病(MMD)患者组蛋白去乙酰化酶9(HDAC9)基因 rs73307079 位点与 MMD 发生风险的关系及该位点不同基因型对 HDAC9 基因表达的影响。**方法** 选择2019年9月至2020年12月于新乡医学院第一附属医院神经内科及神经外科就诊的54例MMD患者为MMD组,另选择53例性别、年龄与MMD组匹配的健康体检者作为对照组。取所有受试者空腹外周静脉血,提取基因组DNA,采用聚合酶链式反应法扩增HDAC9基因 rs73307079 位点DNA片段并测序,应用Chromas软件分析所有受试者的HDAC9基因 rs73307079 位点基因型。采用二元logistic分析多重遗传模型(加性、显性、隐性、超显性)下HDAC9基因 rs73307079 位点不同基因型与MMD发生风险的关联性。采用实时定量聚合酶链式反应法检测HDAC9基因 mRNA 相对表达量。**结果** MMD组和对照组受试者 rs73307079 位点均存在TT、TC、CC 3种基因型及T、C 2种等位基因。MMD组受试者TT基因型频率显著低于对照组($P < 0.05$),TC基因型频率显著高于对照组($P < 0.05$);2组受试者的CC基因型频率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);2组受试者的T、C 2种等位基因分布差异无统计学意义($P > 0.05$)。在加性遗传模型下,TC基因型携带者发生MMD的风险显著高于TT基因型携带者($P < 0.05$),CC基因型携带者与TT基因型携带者的MMD发生风险比较差异无统计学意义($P > 0.05$);在显性遗传模型下,TC + CC基因型携带者发生MMD的风险显著高于TT基因型携带者($P < 0.05$);在隐性遗传模型下,CC基因型携带者与TT + TC基因型携带者的MMD发生风险比较差异无统计学意义($P > 0.05$);在超显性遗传模型下,TC基因型携带者发生MMD的风险显著高于TT + CC基因型携带者($P < 0.05$)。MMD组患者中 rs73307079 位点TT、TC、CC基因型患者的HDAC9 mRNA 相对表达量分别为 1.173 ± 0.642 、 1.123 ± 0.203 、 1.045 ± 0.386 ,两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** HDAC9基因 rs73307079 位点基因型多态性与MMD的发生存在关联,但不影响HDAC9基因表达水平,该位点的TC基因型携带者具有较高的MMD发病风险。

关键词: 烟雾病;组蛋白去乙酰化酶9;基因型;卒中
中图分类号: R743.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2022)11-1036-05

Relationship between rs73307079 locus of histone deacetylase 9 gene and the risk of moyamoya disease

PENG Junyu^{1,2}, XING Hongxia^{2,3}, WU Yiqi⁴, LIU Menghao^{1,5}, ZUO Shuqian^{1,5}, ZHANG Xuewei^{2,3}, XING Yaoping^{2,3}, LI Chaokun⁴, ZHAO Xinli⁶

(1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China; 2. Xinxiang Key Laboratory of Movement Disorders, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 3. Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 4. Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medicine, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 5. Henan Key Laboratory of Biological Psychiatry, Xinxiang 453002, Henan Province, China; 6. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between rs73307079 locus of histone deacetylase 9 (HDAC9) gene and the risk of moyamoya disease (MMD), and the effect of different genotypes of this locus on the expression of HDAC9 gene. **Methods** A total of 54 patients with MMD who visited the Department of Neurology and Surgery of the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from September 2019 to December 2020 were selected as the MMD group, and 53

healthy subjects whose gender and age were matched with the MMD group were selected as the control group. Fasting peripheral venous blood was taken from all subjects, and genomic DNA was extracted. The DNA fragment at the rs73307079 locus of HDAC9 gene was amplified by polymerase chain reaction and sequenced. The genotype at the rs73307079 locus of HDAC9 gene of all subjects was analyzed by Chromas software. The association between different genotypes at rs73307079 locus of HDAC9 gene and the risk of MMD under the multiple genetic model (additive, dominant, recessive, overdominant) was analyzed by binary logistic. The relative expression of HDAC9 gene mRNA was detected by quantitative real-time polymerase chain reaction. **Results** There were three genotypes of TT, TC and CC and two alleles of T and C at the rs73307079 locus of HDAC9 gene of subjects in the MMD group and the control group. The frequency of TT genotype of subjects in the MMD group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the frequency of TC genotype was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$); there was no significant difference in the frequency of CC genotype of subjects between the two groups ($P > 0.05$); there was no significant difference in the distribution of T and C alleles of subjects between the two groups ($P > 0.05$). Under the additive genetic model, the risk of MMD in the TC genotype carriers was significantly higher than that in the TT genotype carriers ($P < 0.05$); there was no significant difference in the risk of MMD between the CC and TT genotype carriers ($P > 0.05$). Under the dominant genetic model, the risk of MMD in TC + CC genotype carriers was significantly higher than that in TT genotype carriers ($P < 0.05$). Under the recessive genetic model, there was no significant difference in the risk of MMD between CC genotype carriers and TT + TC genotype carriers ($P > 0.05$). Under the overdominant genetic model, the risk of MMD in TC genotype carriers was significantly higher than that in TT + CC genotype carriers ($P < 0.05$). The relative expression levels of HDAC9 mRNA in patients with the TT, TC and CC genotypes at rs73307079 locus of patients in the MMD group were 1.173 ± 0.642 , 1.123 ± 0.203 and 1.045 ± 0.386 , respectively; and there was no significant difference between pairwise comparisons ($P > 0.05$). **Conclusion** The genotype polymorphism at rs73307079 locus of HDAC9 gene was associated with the occurrence of MMD, but did not affect the expression level of HDAC9 gene. Carriers of TC genotype at rs73307079 locus had a higher risk of MMD.

Key words: moyamoya disease; histone deacetylase 9; genotype; stroke

烟雾病(moyamoya disease, MMD)是一种血管造影表现为颅内特定部位动脉狭窄或闭塞,并伴有烟雾样血管增生的脑血管疾病^[1-2]。MMD常表现为脑梗死、短暂性脑缺血发作、蛛网膜下腔出血、脑实质出血、认知障碍、头痛、癫痫发作等,是儿童和青年卒中的原因之一^[3-4]。目前,MMD的病因尚未阐明,有研究表明,遗传因素在其发生及进展中占据重要地位^[5-6]。多项研究表明,组蛋白去乙酰化酶9(histone deacetylase 9, HDAC9)基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与颅内大血管病变所致卒中相关^[7-12]。MMD为一种颅内大血管病变且主要表现为卒中,因此,推测HDAC9基因SNP位点与MMD可能存在一定关联。DUAN等^[13]的一项全基因组关联研究表明,HDAC9基因rs73307079位点与中国汉族人群MMD的发生存在关联。基于此,本研究通过探讨MMD患者HDAC9基因rs73307079位点与MMD发生风险的关系及该位点不同基因型对HDAC9基因表达的影响,以期定位MMD的易感基因及其生物学功能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年9月至2020年12月于新乡医学院第一附属医院神经内科及神经外科就诊的54例MMD患者为MMD组,患者均符合MMD

诊断标准^[14],排除由动脉粥样硬化、自身免疫性疾病、颅内感染、颅内肿瘤、唐氏综合征、神经纤维瘤病、头部接触放射性及脑外伤因素所致的颅内烟雾样脑血管病变者。另选择53名性别、年龄与MMD组匹配的健康体检者作为对照组。MMD组:男26例,女28例;年龄20~71(51.70 ± 11.08)岁。对照组:男25例,女28例;年龄26~74(52.19 ± 10.22)岁。2组受试者的性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经过医院医学伦理委员会批准,研究对象均签署知情同意书,并签署知情同意书。

1.2 HDAC9 基因 rs73307079 位点 SNP 检测

1.2.1 血液基因组 DNA 提取 采集所有研究对象空腹外周静脉血6 mL于乙二胺四乙酸试管中。使用血液基因组提取试剂盒(北京天根生化科技公司)提取基因组DNA,严格按照试剂盒说明书进行操作。使用WD9409B紫外分析仪检测DNA的浓度及纯度,置于-80℃冰箱保存备用。

1.2.2 HDAC9 基因 rs73307079 位点引物设计与合成 通过NCBI网站(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)SNP数据库查询HDAC9基因rs73307079位点所在位置及附近DNA序列,应用Oligo Analyzer软件设计扩增引物,并通过NCBI网站Nucleotide BLAST程序检验引物特异性。rs73307079位点上游

引物序列为 5'-CTCTTCATTTATCTTTCTCC-3',下游引物序列为 5'-GCCAGGTATTGTTTAAAGTTC-3'。rs73307079 位点引物由郑州久是生物技术有限责任公司合成。

1.2.3 HDAC9 基因 rs73307079 位点 DNA 片段获取 采用聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 法扩增 HDAC9 基因 rs73307079 位点 DNA 片段。PCR 反应体系:基因组 DNA 1 μL,上、下游引物各 1.5 μL,2 × Taq Master Mix 25 μL,双蒸水 21 μL。PCR 反应程序:94 ℃ 预变性 5 min,94 ℃ 变性 30 s,51 ℃ 退火 30 s,72 ℃ 延伸 1 min,共 35 个循环;72 ℃ 终末延伸 10 min。

1.2.4 PCR 产物测序及基因分型 将 PCR 产物行琼脂糖凝胶电泳后,应用紫外凝胶成像仪成像,选取单一条带的 PCR 产物,将其送苏州金唯智生物科技有限公司行 DNA Sanger 测序,将所测序列比对正常序列,应用 Chromas 软件读取测序峰图以得出所有受试者的 HDAC9 基因 rs73307079 位点基因型。

1.3 实时定量聚合酶链式反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 法检测 HDAC9 基因 mRNA 相对表达量 从 MMD 组中分别随机选择 HDAC9 基因 rs73307079 位点 TT、TC、CC 基因型患者各 5 例。使用 TRIzol 试剂从患者血液样本中提取总 RNA,使用反转录试剂盒 (武汉赛维尔生物科技有限公司) 将 RNA 反转录为 cDNA,并进行 qRT-PCR。反应体系:2 × SYBR Green qPCR Master Mix 7.5 μL,上、下游引物各 1.5 μL,cDNA 模板 2.0 μL,灭菌双蒸水 4.0 μL。反应程序:95 ℃ 预变性 10 min,95 ℃ 变性 15 s,60 ℃ 退火延伸 30 s,共 40 个循环。HDAC9 基因上游引物序列为 5'-CCTTCTTTGCCCAACATTACCT-3',下游引物序列为 5'-CACCTTGCCTAAGCGTCTGC-3';内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶上游引物序列为 5'-GGAAGCTTGTTCATCAATGGAAATC-3',下游引物序列为 5'-TGATGACCCTTTTGGCTCCC-3'。每个样本设置 3 个重复反应孔,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 HDAC9 基因 mRNA 相对表达量。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理。采用 χ^2 检验分析对照组的基因型分布是否符合哈迪-温伯格平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,2 组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;采用二

元 logistic 分析多重遗传模型 (加性、显性、隐性、超显性) 下 HDAC9 基因 rs73307079 位点基因型与 MMD 发生风险的关联性,关联强度以比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组受试者 HDAC9 基因 rs73307079 位点基因型和等位基因分布比较 结果见表 1。对照组受试者的基因型分布符合 HWE ($P > 0.05$),样本具有代表性。MMD 组和对照组受试者 rs73307079 位点均存在 TT、TC、CC 3 种基因型及 T、C 2 种等位基因。MMD 组受试者 TT 基因型频率显著低于对照组,TC 基因型频率显著高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组受试者的 CC 基因型频率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组受试者的 T、C 2 种等位基因分布比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 2 组受试者 HDAC9 基因 rs73307079 位点基因型和等位基因分布比较

Tab.1 Comparison of genotype and allele distribution of HDAC9 gene rs73307079 locus of subjects between the two groups						例 (%)	
组别	n	基因型			等位基因		
		TT	TC	CC	T	C	
对照组	53	22(41.5)	17(32.1)	14(26.4)	61(57.5)	45(42.5)	
MMD 组	54	12(22.2)	29(53.7)	13(24.1)	53(49.1)	55(50.9)	
χ^2		4.590	5.105	0.078	1.543		
P		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05		

2.2 不同遗传模式下 rs73307079 位点基因型与 MMD 发生风险的关联性分析 结果见表 2。以 rs73307079 位点多态性为自变量,以是否患有 MMD 为因变量,经校正年龄、性别后,在不同遗传模式下进行二元 logistic 分析,结果显示,在加性遗传模型下,TC 基因型携带者发生 MMD 的风险显著高于 TT 基因型携带者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);CC 基因型携带者与 TT 基因型携带者的 MMD 发生风险比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在显性遗传模型下,TC + CC 基因型携带者发生 MMD 的风险显著高于 TT 基因型携带者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在隐性遗传模型下,CC 基因型携带者与 TT + TC 基因型携带者的 MMD 发生风险比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在超显性遗传模型下,TC 基因型携带者发生 MMD 的风险显著高于 TT + CC 基因型携带者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 不同遗传模式下 rs73307079 位点基因型与 MMD 发生风险的关联性分析

Tab. 2 Association analysis of the rs73307079 locus genotypes with the risk of MMD in different inheritance patterns

基因型	基因型个数		OR(95% CI)	P
	对照组	MMD 组		
加性模型				
TT	22	12	1.000	
TC	17	29	3.361(1.291 ~ 8.751)	0.013
CC	14	13	1.758(0.617 ~ 5.004)	0.291
显性模型				
TT	22	12	1.000	
TC + CC	31	42	2.600(1.093 ~ 6.188)	0.031
隐性模型				
TT + TC	39	41	1.000	
CC	14	13	0.874(0.364 ~ 2.100)	0.763
超显性模型				
TT + CC	36	25	1.000	
TC	17	29	2.575(1.148 ~ 5.779)	0.022

2.3 rs73307079 位点不同基因型 MMD 患者 HDAC9 mRNA 相对表达量比较 MMD 组患者中 rs73307079 位点 TT、TC、CC 基因型患者的 HDAC9 mRNA 相对表达量分别为 1.173 ± 0.642、1.123 ± 0.203、1.045 ± 0.386,两两比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

研究发现,环指蛋白 213 基因突变能够显著增加日本和韩国人群患 MMD 的风险,但在中国人群中的致病作用较低,且在中国其高突变率地区与 MMD 高发病地区并不一致,中国 MMD 患者存在更复杂的致病因素,除环指蛋白 213 基因外,基质金属蛋白酶 3 基因等也被报道与 MMD 发生存在关联^[4,15-16]。目前,关于我国人群 MMD 的病因及机制尚未阐明。

MMD 作为一种大血管病变,脑卒中是该病常见的发病形式,其可能与既往已报道的相关基因存在关联^[7-10],这有望为解读 MMD 的致病机制及定位新的易感基因提供新的方向。由病例对照研究协会和国际卒中遗传学协会在欧洲人群中进行的一项全基因组关联研究表明,HDAC9 基因 rs11984041 位点与大血管病变所致卒中的发生存在关联^[7]。TRAYLOR 等^[11]的荟萃分析发现,HDAC9 基因 rs2107595 位点能够明显增加大血管病变所致卒中患病风险。HAN 等^[12]通过病例对照研究表明,HDAC9 基因 rs2389995 位点与发生大血管病变所致卒中显著相关。HDAC9 基因作为大血管病变所致卒中最密切

的风险位点已被多项研究报道,该基因编码的 HDAC9 可以通过组蛋白去乙酰化作用,改变与疾病发生相关的启动子区域染色质结构或降低相应转录因子的转录活性来调节基因表达,从而抑制转录过程^[17]。HDAC9 在氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、血管生成等多种生物过程中发挥重要作用^[18-19]。

DUAN 等^[13]进行的一项全基因组关联研究表明,MMD 组患者 HDAC9 基因 rs73307079 位点 T 等位基因频率显著低于对照组。本研究结果显示,2 组受试者的 T、C 2 种等位基因分布比较差异无统计学意义,这可能与本研究的样本量较小有关,有限的样本量不足以显示这一实际存在的差异。

本研究结果发现,MMD 组受试者 TT 基因型频率显著低于对照组,TC 基因型频率显著高于对照组;此外,在加性遗传模型下,TC 基因型携带者发生 MMD 的风险显著高于 TT 基因型携带者,提示 HDAC9 基因 rs73307079 位点 TC 基因型携带者发生 MMD 的风险较高,TT 基因型携带者发生 MMD 的风险较低。本研究结果中,在加性遗传模型下 CC 基因型携带者与 TT 基因型携带者的 MMD 发生风险比较差异无统计学意义,但在显性遗传模型下 TC + CC 基因型携带者发生 MMD 的风险显著高于 TT 基因型携带者,这可能与 TC 基因型携带者对 MMD 高易感性有关,同时也说明 HDAC9 基因 rs73307079 位点 CC 基因型和 TT 基因型携带者发生 MMD 的风险相当且均不高。HDAC9 基因 rs73307079 位点不同基因型携带者发生 MMD 的风险可能存在差异,原因可能为:不同的基因型会产生不同的生物学效应,通过直接影响其所在基因或间接影响其他基因的表达发挥作用。HDAC9 基因 rs73307079 位点 TC 基因型可作为 MMD 高风险人群标志物,以协助临床工作者对该人群尽早进行干预。

基因的 3'非编码区域的 SNP 位点可调控相应蛋白的翻译过程,从而影响基因的表达水平^[20-21]。rs73307079 位于 HDAC9 基因 3'端内含子序列中,该位点的生物学功能未见有文献进行相关报道。有研究发现,HDAC9 基因中另一与大血管病变所致卒中相关的 SNP 位点 rs2107595 位于该位点附近,其不同基因型携带者外周血中 HDAC9 mRNA 的表达水平不同,rs2107595 位点的不同基因型可能通过影响 HDAC9 的表达来介导大血管病变所致卒中的发生^[22]。本研究通过 qRT-PCR 检测 rs73307079 位点不同基因型携带者外周血 HDAC9 mRNA 的表达水

平,结果显示,该位点不同基因型对 HDAC9 mRNA 表达无明显差异,这说明 rs73307079 位点不同基因型携带者增加 MMD 发病的风险不是通过影响 HDAC9 的表达来实现的,该位点的功能需要进一步探究。

综上所述,HDAC9 基因 rs73307079 位点基因型多态性与 MMD 的发生存在关联,但不影响 HDAC9 基因表达水平,该位点的 TC 基因型携带者具有较高的 MMD 发病风险。

参考文献:

[1] BERRY J A, CORTEZ V, TOOR H, *et al.* Moyamoya: an update and review[J]. *Cureus*, 2020, 12(10): e10994.

[2] GUPTA A, TYAGI A, ROMO M, *et al.* Moyamoya disease: a review of current literature[J]. *Cureus*, 2020, 12(8): e10141.

[3] SATO Y, KAZUMATA K, NAKATANI E, *et al.* Characteristics of moyamoya disease based on national registry data in Japan[J]. *Stroke*, 2019, 50(8): 1973-1980.

[4] SUN Y, ZHOU G, FENG J, *et al.* Incidence and prevalence of moyamoya disease in urban China: a nationwide retrospective cohort study[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6(4): 615-623.

[5] HU J, LUO J, CHEN Q. The susceptibility pathogenesis of moyamoya disease[J]. *World Neurosurg*, 2017, 101: 731-741.

[6] MERTENS R, GRAUPERA M, GERHARDT H, *et al.* The genetic basis of moyamoya disease[J]. *Transl Stroke Res*, 2022, 13(1): 25-45.

[7] BELLENGUEZ C, BEVAN S, GSCHWENDTNER A, *et al.* Genome-wide association study identifies a variant in HDAC9 associated with large vessel ischemic stroke[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(3): 328-333.

[8] 陈攀,王莹,曾飞跃,等. 烟雾病围手术期卒中危险因素分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(2): 48-53.

CHEN P, WANG Y, ZEGN F Y, *et al.* Risk factors for perioperative stroke in moyamoya disease[J]. *J Intern Neurol Neur*, 2022, 49(2): 48-53.

[9] 宋鹏鹏,崔应麟,李妍,等. 烟雾病合并缺血性脑卒中的中西医结合治疗现状[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(3): 331-334.

SONG P P, CUI Y L, LI Y, *et al.* Current status of traditional Chinese and western medicine treatment of moyamoya disease complicated with ischemic stroke[J]. *Modern J Int Trad Chin Western Med*, 2020, 29(3): 331-334.

[10] 马召玺,王万华,张炎,等. 成年人烟雾病的卒中类型、部位及脑血管病变、侧支循环代偿的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(2): 98-101.

MA Z X, WANG W H, ZHANG Y, *et al.* Investigation of stroke types, localizations and cerebrovascular lesion, collateral circulation compensation in adult moyamoya disease[J]. *J Clin Neur*, 2013, 26(2): 98-101.

[11] TRAYLOR M, FARRALL M, HOLLIDAY E G, *et al.* Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(11): 951-962.

[12] HAN Y, SUN W, WANG L, *et al.* HDAC9 gene is associated with stroke risk in a Chinese population[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2013, 238(7): 842-847.

[13] DUAN L, WEI L, TIAN Y, *et al.* Novel susceptibility loci for moyamoya disease revealed by a genome-wide association study[J]. *Stroke*, 2018, 49(1): 11-18.

[14] 徐斌,顾宇翔. 烟雾病和烟雾综合征诊断与治疗中国专家共识(2017)[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33(6): 541-547.

XU B, GU Y X. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of moyamoya disease and moyamoya syndrome (2017)[J]. *Chin J Neurosurg*, 2017, 33(6): 541-547.

[15] WANG Y, ZHANG Z, WEI L, *et al.* Predictive role of heterozygous p. R4810K of RNF213 in the phenotype of Chinese moyamoya disease[J]. *Neurology*, 2020, 94(7): e678-e686.

[16] 汤荡,汪成,徐蔚,等. 基质金属蛋白酶-3 基因单核苷酸多态性与中国汉族人群烟雾病的关系[J]. 广东医学, 2015, 36(11): 1698-1700.

TANG D, WANG C, XU W, *et al.* Association between single nucleotide polymorphisms of matrix metalloproteinase-3 gene and moyamoya disease in Chinese Han population[J]. *Guangdong Med J*, 2015, 36(11): 1698-1700.

[17] HU S, CHO E H, LEE J Y. Histone deacetylase 9: its role in the pathogenesis of diabetes and other chronic diseases[J]. *Diabetes Metab J*, 2020, 44(2): 234-244.

[18] WAN H, YOU T, LUO W. Circ_0003204 regulates cell growth, oxidative stress, and inflammation in ox-LDL-induced vascular endothelial cells via regulating miR-942-5p/HDAC9 Axis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 646832.

[19] ZHONG L, YAN J, LI H, *et al.* HDAC9 silencing exerts neuroprotection against ischemic brain injury via miR-20a-dependent downregulation of neuroD1[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 544285.

[20] JIA J, YAO P, ARIF A, *et al.* Regulation and dysregulation of 3' UTR-mediated translational control[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2013, 23(1): 29-34.

[21] KUERSTEN S, GOODWIN E B. The power of the 3' UTR: translational control and development[J]. *Nat Rev Genet*, 2003, 4(8): 626-637.

[22] AZGHANDI S, PRELL C, VAN DER LAAN S W, *et al.* Deficiency of the stroke relevant HDAC9 gene attenuates atherosclerosis in accord with allele-specific effects at 7p21.1[J]. *Stroke*, 2015, 46(1): 197-202.

(本文编辑:郭 潇)