

• 论 著 •

PAI-1、MTHFR 基因多态性在静脉血栓形成高风险人群中的临床意义*

甄庆洁¹, 李 云², 刘春梅^{1△}

山东第一医科大学附属省立医院: 1. 临床医学检验部; 2. 胸外科, 山东济南 250000

摘要:目的 分析静脉血栓形成高风险人群中 PAI-1 和 MTHFR 基因多态性分布, 并探讨其临床意义。方法 选取 2024 年 1 月至 2024 年 10 月在该院采用飞行时间质谱检测技术进行静脉血栓基因多态性检测的 1 271 例患者作为研究对象, 根据临床诊断结果分为心脑血管疾病组(709 例)、周围血管疾病组(266 例)和肿瘤组 3 组(202 例)。另选取同期 94 例健康志愿者作为对照组。分析各组 PAI-1 和 MTHFR 基因型和等位基因频率, 比较 PAI-1 和 MTHFR 在不同性别和不同疾病患者中的基因多态性, 以及不同疾病患者临床血液指标水平。采用多因素 Logistic 回归分析患者血栓形成的危险因素。结果 PAI-1 和 MTHFR 基因分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P > 0.05$), 具有群体代表性; PAI-1 和 MTHFR 基因型频率和等位基因频率在男、女性和心脑血管疾病、周围血管疾病、肿瘤患者人群中差异无统计学意义($P > 0.05$); 心脑血管疾病组 PAI-1 5G4G/4G4G 基因型患者的 D-二聚体水平高于 PAI-1 5G5G 的基因型患者($P < 0.05$); 3 组患者 MTHFR C677T CT/TT 基因型患者的同型半胱氨酸水平明显高于 MTHFR C677T CC 基因型患者($P < 0.05$); D-二聚体($OR = 1.53$)、同型半胱氨酸($OR = 1.13$)、PAI-1 4G/4G($OR = 6.95$)、MTHFR C677T TT($OR = 4.18$)均是血栓事件发生的危险因素($P < 0.05$)。结论 PAI-1 4G/5G 和 MTHFR C677T 基因多态性分布与性别和疾病类型无关, PAI-1 和 MTHFR 基因多态性检测对静脉血栓形成高风险人群血栓事件的发生有一定的预测价值。

关键词: PAI-1; MTHFR; 基因多态性; 静脉血栓; 飞行时间质谱检测技术

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.05.006

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2026)05-0557-08

文献标志码: A

Clinical significance of PAI-1 and MTHFR gene polymorphisms in the high-risk population of venous thrombosis formation*

ZHEN Qingjie¹, LI Yun², LIU Chunmei^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Thoracic Surgery, Shandong First Medical University Affiliated Provincial Hospital, Jinan, Shandong 250000, China

Abstract: Objective To analyze the distribution of PAI-1 and MTHFR gene polymorphisms in the high-risk population of venous thrombosis, and to explore their clinical significance. **Methods** A total of 1 271 patients who underwent venous thrombosis gene polymorphism detection using time-of-flight mass spectrometry in the hospital from January 2024 to October 2024 were selected as the research subjects. According to clinical diagnosis results, they were divided into cardiovascular and cerebrovascular disease group (709 cases), peripheral vascular disease group (266 cases), and tumor group (202 cases). Another 94 healthy volunteers from the same period were selected as the control group. The genotype and allele frequencies of PAI-1 and MTHFR in the selected patients were analyzed. The gene polymorphisms of PAI-1 and MTHFR in patients with different genders and different diseases were compared, as well as the clinical blood index levels of patients with different diseases. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for thrombosis in patients. **Results** The distribution of PAI-1 and MTHFR genes both conforms to the Hardy-Weinberg equilibrium law ($P > 0.05$), indicating population representativeness. There was no statistically significant difference in the genotype and allele frequencies of PAI-1 and MTHFR genes among males, females, patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases, peripheral vascular diseases, and tumor patients ($P > 0.05$). The D-dimer level of patients with PAI-1 5G4G/4G4G genotype in the cardiovascular and cerebrovascular disease group was higher than that of patients with PAI-1 5G5G genotype ($P < 0.05$). The homocysteine levels of pa-

* 基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2023MH358)。

作者简介: 甄庆洁, 女, 主管技师, 主要从事分子生物学方向研究。△ 通信作者, E-mail: 45107548@qq.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.r.20260304.1121.002\(2026-03-04\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.r.20260304.1121.002(2026-03-04))

tients with MTHFR C677T CT/TT genotype in the three groups were significantly higher than those with MTHFR C677T CC genotype ($P < 0.05$). D-dimer ($OR = 1.53$), homocysteine ($OR = 1.13$), PAI-1 4G/4G ($OR = 6.95$), and MTHFR C677T TT ($OR = 4.18$) were all risk factors for thrombotic events ($P < 0.05$).

Conclusion The distribution of PAI-1 4G/5G and MTHFR C677T gene polymorphisms is not related to gender and disease type. Detecting PAI-1 and MTHFR gene polymorphisms has certain predictive value for the occurrence of thrombotic events in high-risk populations of venous thrombosis.

Key words: PAI-1; MTHFR; Gene polymorphism; Venous thrombosis; time-of-flight mass spectrometry detection technology

静脉血栓栓塞(VTE)是由于静脉内血栓形成导致静脉阻塞性回流障碍,从而引起的一系列相关病理生理改变的临床疾病。VTE 包括深静脉血栓(DVT)、肺栓塞(PE)及颅内静脉血栓(CVT)等,是继心肌梗死和缺血性卒中之后第三常见的血管疾病,年发病率为千分之一到千分之二^[1-2]。VTE 会显著增加患者住院时间、病死率和致残率,对患者的预后和生存质量均造成严重影响^[3]。近年来,随着药物基因组学的不断发展,凝血相关基因多态性与静脉血栓形成风险的相关性研究受到广泛关注。根据基因多态性对患者的血栓事件发生风险进行预测和诊断,从而开展个体化的抗凝治疗和预防^[4]。有研究表明,VTE 是一种遗传性或获得性因素导致的多因素血栓性疾病,其中遗传因素占 VTE 易感性变异的 60%,目前已筛选出多个基因可能与静脉血栓形成风险相关^[5-7]。本研究采用飞行时间质谱检测技术探讨 PAI-1 和 MTHFR 基因多态性联合检测在静脉血栓形成风险中的应用价值,以期更好地帮助临床指导患者进行静脉血栓防治。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2024 年 1 月至 2024 年 10 月就诊于山东第一医科大学附属省立医院的住院患者 1 271 例作为研究对象,男 817 例,女 454 例,平均年龄(60.8±11.89)岁。根据临床诊断结果分为心脑血管疾病组(709 例)、周围血管疾病组(266 例)和肿瘤组 3 组(202 例)。纳入标准:年龄≥18 岁;因临床需要或个人要求进行静脉血栓相关基因检测;检验数据完整。排除标准:妊娠期或哺乳期患者;近期使用抗凝药物者;严重肾功能不全者($eGFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$);患有血液系统疾病者;因标本状态不佳等原因检测失败患者。另选取同期 94 例健康志愿者作为对照组。所有参与者均已签署知情同意书,本研究已获得本院伦理委员会批准(SWYX: NO. 2023-415)。

1.2 仪器与试剂 全自动核酸提取仪和全血 DNA 核酸提取试剂盒均购自江苏硕世生物科技股份有限公司,微量分光光度计 Nano-300 购自杭州奥盛仪器有限公司,QuantStudio5 荧光定量 PCR 仪购自 Thermo 公司,飞行时间质谱检测系统及核酸样本预处理试剂均由浙江迪谱诊断技术有限公司提供。

1.3 方法 用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管采全血 3~5 mL,取 200 μL 全血加至全血 DNA 核酸提取试剂盒中进行核酸提取,采用微量分光光度计 Nano-300 进行核酸浓度和质量的测定,要求浓度 $\geq 10 \text{ ng}/\mu\text{L}$, $A_{260/280}$ 为 1.8~2.0。将核酸加至飞行时间质谱检测系统核酸样本预处理试剂中,使用 QuantStudio 5 荧光定量 PCR 仪依次进行扩增、消化和延伸反应,采用飞行时间质谱检测系统对延伸后的产物进行 PAI-1 4G/5G 基因和 MTHFR C677T 基因多态性检测。

1.4 统计学处理 应用 Graphpad prism 统计软件进行数据分析。Shapiro-Wilk 检验各组数据正态性分布情况,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两组比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间差异分析采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PAI-1 和 MTHFR 基因型和等位基因频率的分布情况 对 1 271 例研究对象检测 PAI-1 4G/5G 和 MTHFR C677T 两个基因多态性位点,结果显示二者基因型为纯合突变的频率分别 29.74%、42.88%。等位基因的突变频率分别为 54.72%、64.75%。经统计,PAI-1 基因频率分布 $\chi^2 = 0.03(P = 0.99)$;MTHFR 基因频率分布 $\chi^2 = 1.08(P = 0.58)$,所有基因的分布情况均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律,即本实验数据来自同一孟德尔群体,具有群体代表性。见表 1、2。

表 1 PAI-1 基因在人群中的总体分布 [$n(\%)$]

基因型	等位基因			
	实际频数 ($n=1\ 271$)	理论频数 ($n=1\ 271$)	等位基因	频数 ($n=2\ 542$)
5G/5G	258(20.30)	260(20.50)	5G	1 151(45.28)
4G/5G	635(49.96)	631(49.56)	4G	1 391(54.72)
4G/4G	378(29.74)	380(29.94)	—	—

注:—表示无数据。

2.2 PAI-1 和 MTHFR 基因多态性在不同性别人群中的分布 男、女性 PAI-1 和 MTHFR 两种基因的基因型分布和等位基因频率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3、4。

表 2 MTHFR 基因在人群中的总体分布[n(%)]

基因型	实际频数	理论频数	等位基因	频数
	(n=1 271)	(n=1 271)		(n=2 542)
CC	170(13.38)	158(12.42)	C	896(35.25)
CT	556(43.75)	580(45.66)	T	1 646(64.75)
TT	545(42.88)	533(41.92)	—	—

注：—表示无数据。

2.3 不同疾病患者 PAI-1 和 MTHFR 基因多态性分布 心脑血管疾病组、周围血管疾病组、肿瘤组和对对照组这 4 类患者 PAI-1 和 MTHFR 基因型分布和等位基因频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见

表 5、6。

2.4 PAI-1 和 MTHFR 基因型与临床资料的相关性分析 经统计分析,心脑血管疾病组 PAI-1 5G4G/4G4G 基因型患者的 D-二聚体水平高于 5G5G 基因型患者,差异有统计学意义($P<0.05$),而其余指标差异无统计学意义($P>0.05$)。在以上 3 组疾病中 MTHFR C677T CC 和 CT/TT 基因型患者的临床血液指标比较,同型半胱氨酸差异均有统计学意义($P<0.05$),并且 MTHFR C677T CT/TT 基因型患者的同型半胱氨酸水平明显高于 MTHFR C677T CC 基因型,其余指标差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 7、8。

表 3 不同性别人群 PAI-1 基因分布[n(%)]

PAI-1	n	基因型			等位基因	
		5G/5G	4G/5G	4G/4G	5G	4G
男性	817	159(19.46)	414(50.67)	244(29.87)	732(44.80)	902(55.20)
女性	454	99(21.80)	221(48.68)	134(29.52)	419(46.15)	489(53.85)
χ^2			1.04			0.43
P			0.59			0.51

表 4 不同性别人群 MTHFR 基因分布[n(%)]

MTHFR	n	基因型			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
男性	817	109(13.34)	350(42.84)	358(43.82)	568(34.76)	1 066(65.24)
女性	454	61(13.44)	206(45.37)	187(41.19)	328(36.12)	580(63.88)
χ^2			0.90			0.47
P			0.64			0.49

表 5 不同疾病患者 PAI-1 基因分布[n(%)]或 n]

组别	n	基因型			等位基因(n)	
		5G/5G	4G/5G	4G/4G	5G	4G
心脑血管疾病组	709	146(20.59)	348(49.08)	215(30.32)	640	778
周围血管疾病组	266	49(18.42)	139(52.26)	78(29.32)	237	295
肿瘤组	202	48(23.76)	100(49.50)	54(26.73)	196	208
对照组	94	16(17.02)	47(50.00)	31(32.98)	79	109
χ^2			3.61			2.66
P			0.73			0.45

表 6 不同疾病患者 MTHFR 基因分布[n(%)]或 n]

组别	n	基因型			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
心脑血管疾病组	709	95(13.40)	314(44.29)	300(42.31)	504	914
周围血管疾病组	266	30(11.28)	120(45.11)	116(43.61)	180	352
肿瘤组	202	34(16.83)	77(38.12)	91(45.05)	145	259

续表 6 不同疾病患者 MTHFR 基因分布[n(%)或 n]

组别	n	基因型			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
对照组	94	11(11.70)	45(47.87)	38(40.43)	67	121
χ^2			4.65			0.61
P			0.20			0.90

表 7 3 组 PAI-1 5G5G 和 5G4G/4G4G 基因型患者的临床血液指标比较[$\bar{x} \pm s$ 或 n(%) 或 M(Q₁, Q₃)]

项目	心脑血管疾病组				周围血管疾病组			
	5G/5G	5G4G/4G4G	t/ χ^2 /U	P	5G/5G	5G4G/4G4G	t/ χ^2 /U	P
年龄(岁)	60.87±11.97	61.16±11.31	0.28	0.78	54.24±18.89	57.34±17.42	1.11	0.27
性别			0.51	0.48			2.43	0.12
男	98(19.80)	395(80.20)			26(15.50)	141(84.50)		
女	48(22.20)	168(77.80)			23(23.30)	76(76.70)		
血红蛋白(g/L)	130.00±19.41	132.50±19.91	1.38	0.17	129.00±16.65	131.10±20.11	1.14	0.25
血小板($\times 10^9$ /L)	213.20±57.28	216.60±68.93	0.54	0.59	229.30±69.68	231.30±81.35	0.16	0.87
中性粒细胞($\times 10^9$ /L)	4.32±2.41	4.31±2.12	0.10	0.92	4.61±2.39	4.59±2.32	0.03	0.98
ALB(g/L)	39.66±3.97	40.06±3.70	1.19	0.25	37.85±4.70	38.03±5.82	1.19	0.85
同型半胱氨酸(μ mol/L)	16.52±5.03	16.62±6.85	0.14	0.89	18.17±7.99	19.09±8.69	0.38	0.71
凝血酶原时间(s)	11.40±2.52	11.32±1.43	0.36	0.31	11.78±3.48	11.53±1.42	0.77	0.44
活化部分凝血活酶时间(s)	31.84±3.19	31.90±4.47	0.17	0.87	31.83±3.49	32.48±6.21	1.19	0.15
纤维蛋白原(g/L)	3.39±0.74	3.34±0.81	0.64	0.53	3.38±0.91	3.59±1.33	1.69	0.54
凝血酶时间(s)	13.84±1.23	13.86±1.13	0.15	0.88	16.67±10.85	15.35±9.52	0.82	0.40
D-二聚体(mg/L)	0.61(0.33,12.93)	0.8(0.43,18.34)	34 825.00	0.04	2.20(0.69,17.81)	2.59(0.75,90.22)	4 195.00	0.84
胆固醇(mmol/L)	4.06±1.05	4.16±1.11	0.91	0.36	4.57±0.91	4.98±3.74	0.60	0.55
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.47±0.83	2.51±0.84	0.57	0.57	2.85±0.75	2.90±0.86	0.33	0.74
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.15±0.31	1.17±0.28	0.64	0.53	1.17±0.31	1.18±0.30	0.30	0.76

项目	肿瘤组			
	5G/5G	5G4G/4G4G	t/ χ^2 /U	P
年龄(岁)	63.96±6.24	62.21±8.48	1.32	0.19
性别			0.03	0.86
男	25(24.27)	78(75.73)		
女	23(23.23)	76(76.77)		
血红蛋白(g/L)	131.70±16.11	133.5±18.32	1.04	0.30
血小板($\times 10^9$ /L)	246.50±56.88	230.70±61.67	1.58	0.12
中性粒细胞($\times 10^9$ /L)	4.05±2.16	3.64±1.94	1.23	0.22
ALB(g/L)	42.06±3.43	41.66±3.34	0.71	0.48
同型半胱氨酸(μ mol/L)	14.34±4.25	15.60±8.57	0.93	0.35
凝血酶原时间(s)	10.81±0.68	11.29±3.37	0.99	0.44
活化部分凝血活酶时间(s)	31.60±3.42	31.87±5.60	0.55	0.56
纤维蛋白原(g/L)	3.40±0.77	3.30±0.91	1.08	0.27
凝血酶时间(s)	13.48±0.63	13.76±0.93	1.94	0.06
D-二聚体(mg/L)	0.55(0.38,4.05)	0.52(0.26,11.09)	2 984.00	0.06
胆固醇(mmol/L)	5.24±0.98	5.26±1.18	0.12	0.90
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.25±0.81	3.28±0.94	0.23	0.82
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.44±0.31	1.40±0.35	0.60	0.55

表 8 3 组 MTHFR CC 和 CT/TT 基因型患者的临床血液指标比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]

项目	心脑血管疾病组				周围血管疾病组			
	CC	CT/TT	$t/\chi^2/U$	P	CC	CT/TT	$t/\chi^2/U$	P
年龄(岁)	61.45±11.82	61.05±11.39	0.32	0.75	55.13±18.85	56.98±17.58	0.54	0.59
性别			<0.01	0.99			0.75	0.39
男	66(13.39)	427(86.61)			21(12.58)	146(87.42)		
女	29(13.42)	187(86.57)			9(9.09)	90(90.91)		
血红蛋白(g/L)	131.80±23.19	132.00±19.26	0.11	0.91	127.90±24.68	126.90±19.72	0.25	0.80
血小板($\times 10^9/L$)	214.10±59.21	216.10±67.79	0.28	0.78	240.90±91.59	229.60±77.54	0.73	0.47
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	4.33±1.92	4.30±2.02	0.03	0.97	5.25±2.87	4.51±2.03	1.64	0.10
ALB(g/L)	40.00±2.98	39.98±3.86	0.45	0.96	38.02±4.61	37.99±5.71	0.02	0.98
同型半胱氨酸($\mu\text{mol/L}$)	14.04±3.35	17.01±6.81	0.42	<0.01	13.66±2.99	19.46±11.89	1.99	<0.05
凝血酶原时间(s)	11.21±1.45	11.52±3.25	0.91	0.31	11.78±3.48	11.53±1.42	0.77	0.62
活化部分凝血活酶时间(s)	31.40±3.05	31.97±4.38	1.21	0.22	31.16±3.33	33.58±6.28	1.42	0.16
纤维蛋白原(g/L)	3.39±0.80	3.34±0.79	0.51	0.61	3.81±1.46	3.55±1.28	0.96	0.33
凝血酶时间(s)	13.87±1.12	13.85±1.15	0.13	0.90	14.20±3.12	16.19±12.01	0.84	0.32
D-二聚体(mg/L)	0.34(0.19,0.51)	0.35(0.21,0.65)	26 452.00	0.33	0.65(0.33,3.25)	0.74(0.32,2.38)	2 596.00	0.99
胆固醇(mmol/L)	4.05±1.14	4.15±1.08	0.81	0.41	4.58±0.79	4.94±3.51	0.41	0.68
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.44±0.83	2.51±0.84	0.69	0.49	2.92±0.64	2.89±0.86	0.13	0.90
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.14±0.24	1.16±0.29	0.71	0.48	1.08±0.21	1.19±0.32	1.41	0.16

项目	肿瘤组			
	CC	CT/TT	$t/\chi^2/U$	P
年龄(岁)	62.35±9.09	62.68±7.82	0.22	0.83
性别			0.06	0.80
男	18(17.48)	85(82.52)		
女	16(16.16)	83(83.84)		
血红蛋白(g/L)	134.20±12.91	135.90±15.64	0.69	0.56
血小板($\times 10^9/L$)	230.20±53.73	235.30±62.26	0.44	0.66
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	3.48±1.18	3.77±2.10	0.79	0.43
ALB(g/L)	41.49±3.49	41.80±3.33	0.49	0.63
同型半胱氨酸($\mu\text{mol/L}$)	12.75±2.78	15.85±8.14	2.09	<0.05
凝血酶原时间(s)	10.74±0.75	10.74±0.65	0.05	0.99
活化部分凝血活酶时间(s)	30.19±2.51	30.86±3.30	1.11	0.27
纤维蛋白原(g/L)	3.21±0.54	3.26±0.72	0.33	0.70
凝血酶时间(s)	13.72±0.72	13.72±0.92	0.02	0.82
D-二聚体(mg/L)	0.26(0.15,0.40)	0.31(0.18,0.56)	2 326.00	0.14
胆固醇(mmol/L)	5.42±1.21	5.22±1.12	0.88	0.38
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.46±0.91	3.23±0.91	1.31	0.19
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.36±0.29	1.42±0.35	0.79	0.43

2.5 基因多态性对血栓发生事件的多因素 Logistic 回归分析 分别将 D-二聚体、同型半胱氨酸、PAI-1 4G/5G 基因型、MTHFR C677T 基因型作为自变量, 是否发生血栓事件作为因变量(0=否, 1=是), 进行

多因素 Logistic 回归分析。校正年龄、性别后, 结果显示, D-二聚体($OR = 1.53$)、同型半胱氨酸($OR = 1.13$)、PAI-1 4G/4G($OR = 6.95$)、MTHFR C677T TT($OR = 4.18$)均是血栓事件发生的危险因素($P <$

0.05)。见表 9。

表 9 血栓发生事件多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
D-二聚体	0.43	0.17	6.06	0.01	1.53	1.09~2.16
同型半胱氨酸	0.12	0.05	6.72	0.01	1.13	1.03~1.24
PAI-1 4G/4G	1.94	0.58	11.26	<0.01	6.95	2.24~21.55
PAI-1 4G/5G	-0.04	0.58	0.01	0.95	0.96	0.31~2.98
MTHFR C677T TT	1.43	0.54	7.10	0.01	4.18	1.46~11.97
MTHFR C677T CT	0.35	0.77	0.21	0.65	1.42	0.31~6.47

3 讨 论

VTE 的遗传危险因素主要包括蛋白 C 基因突变、蛋白 S 基因突变、凝血因子 V Leiden 突变、凝血酶原 G20210 A 突变、PAI-1 基因突变、MTHFR 基因突变等^[8-10]。有研究表明, VTE 的遗传危险因素具有明显的种族差异, 在我国和其他亚洲地区以 PAI-1 基因突变、MTHFR 基因突变为^[11-12]。因此, 本研究探讨这两种基因突变在静脉血栓形成风险中的临床意义。

纤溶酶原激活剂抑制剂-1(PAI-1)作为丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族的一员, 在纤溶系统中发挥着不可或缺的作用。PAI-1 是组织型纤溶酶原激活物(t-PA)和尿激酶型纤溶酶原激活物(u-PA)的主要抑制剂, 通过抑制 t-PA 和 u-PA 的激活来维持纤溶酶原/纤溶酶的稳态。研究表明, 血浆 PAI-1 水平升高与 VTE 发生的风险密切相关, PAI-1 水平过高会破坏与 t-PA 间的动态平衡, 不利于血浆纤溶系统的稳态, 从而导致血栓形成^[13-14]。近年来有研究发现 PAI-1 基因多态性与血浆 PAI-1 水平有明显关系, 其中, 位于 PAI-1 基因启动子区-675bp(rs1799889)位点鸟嘌呤插入/缺失(5G 或 4G)多态性更为常见, 其包括 4G/4G、4G/5G、5G/5G 3 种基因多态性, 并且发现 4G 等位基因携带者血浆 PAI-1 水平较 5G 等位基因携带者高, 形成血栓风险也较高^[15]。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是同型半胱氨酸(Hcy)代谢途径中的关键酶, 通过同型半胱氨酸的重新甲基化过程间接为 DNA 甲基化和蛋白质甲基化提供甲基, 使血浆中的同型半胱氨酸保持在一个较低的水平。MTHFR 基因突变可以使其代谢活性下降, 导致转化过程发生障碍, 从而影响血液中 Hcy 代谢以致该物质浓度升高, 容易形成深静脉血栓。研究显示 MTHFR C677T 基因 CC 和 CT 基因型是静脉血栓形成的易感因素^[16]。

本研究结果显示, 纳入的静脉血栓风险基因检测患者 PAI-1 4G/5G 和 MTHFR C677T 基因型符合 Hardy-Weinberg 平衡定律, 提示所选研究对象出自同一群体, 具有较好的代表性。本研究发现 PAI-1 和 MTHFR 基因型频率和等位基因频率在男、女性和心脑血管疾病、周围血管疾病、肿瘤患者人群中差异无

统计学意义($P > 0.05$), 提示 PAI-1 和 MTHFR 基因多态性分布与患者的性别和疾病类型无关。此外, 本研究对 3 组 PAI-1 和 MTHFR 的基因型比较发现, 心脑血管疾病组 PAI-1 5G4G/4G4G 基因型患者的 D-二聚体水平高于 PAI-1 5G5G 的基因型患者($P < 0.05$), 其余指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。D-二聚体是纤维蛋白的一种特异性降解产物, 其水平升高通常反映体内凝血和纤溶系统的激活状态, 是心脑血管疾病风险的重要预测因素^[17]。有研究发现, PAI-1 4G/4G 基因型可以通过影响纤溶系统的平衡, 使血液处于高凝状态, 导致 D-二聚体水平升高, 从而增加脑梗死的风险^[18], 这与本研究的结论一致。因此, 检测 PAI-1 4G/5G 基因多态性可能有助于心脑血管疾病的初步预防。然而, 在血栓形成过程中 PAI-1 基因多态性与 D-二聚体的相互作用及其具体机制有待进一步研究。在周围血管疾病组中, PAI-1 5G4G/4G4G 基因型患者的 D-二聚体数值高于 PAI-1 5G5G 的基因型患者, 但是差异无统计学意义, 该结果可能受研究人群偏差和样本量等因素的影响。在肿瘤组中 PAI-1 4G/5G 基因分型下各项血液指标无明显差异, 提示该基因多态性可能对血液系统指标的变化影响较小, 或者是通过其他分子或通路调节疾病的发生发展。有研究表明, 肿瘤患者出现高凝状态的机制复杂, 受肿瘤细胞与宿主微环境的相互作用影响, 可能与组织因子(TF)过度表达、促凝微粒(MPs)释放及血管内皮损伤等因素有关^[19]。肿瘤高凝状态主要以凝血系统过度为主导, 而 PAI-1 突变对纤溶系统的潜在影响可能被其他更强的促凝机制或代偿途径掩盖。此外, 常规的凝血指标例如 PT、APTT 和 D-二聚体等对纤溶活性的评估不够全面, 可能无法直接体现出 PAI-1 基因多态性对肿瘤患者的影响。因此, 未来需要进一步综合多方面的数据全面评估 PAI-1 4G/5G 基因多态性在周围血管疾病和肿瘤疾病人群中血栓形成风险的临床意义。本研究结果还显示, 以上 3 组疾病中 MTHFR C677T CC 和 CT/TT 基因型患者的临床血液指标比较, MTHFR C677T CT/TT 基因型患者的同型半胱氨酸水平明显高于 MTHFR C677T CC 基因型患者($P < 0.05$)。同型半胱氨酸是由甲硫

氨酸代谢产生,若人体内血浆同型半胱氨酸水平过高,能引发氧化应激、血管内皮损伤,促进动脉斑块形成和血栓风险。MTHFR 在 Hcy 代谢中具有非常重要的作用,MTHFR C677T 基因突变会导致 MTHFR 的热稳定性及活性降低,导致 Hcy 代谢异常,从而引发静脉血栓形成^[20-22]。

将 PAI-1 4G/5G 基因型、MTHFR C677T 基因型、D-二聚体以及同型半胱氨酸纳入多因素 Logistic 回归分析,在控制混杂因素之后,发现 PAI-1 4G/4G、MTHFR C677T TT、D-二聚体和同型半胱氨酸是血栓事件发生的危险因素($P < 0.05$)。与 PAI-1 5G/5G 相比,PAI-1 4G/4G 基因型患者血栓发生风险升高 6.95 倍,与 MTHFR C677T CC 相比,MTHFR C677T TT 基因型患者血栓发生风险升高 4.18 倍,表明 PAI-1 4G/4G 基因型和 MTHFR C677T TT 基因型患者有较高的易栓倾向。YU 等^[23] 研究发现,PAI-1 4G/5G 和 MTHFR C677T 基因突变可以引起机体凝血状态发生改变,导致血栓事件发生风险增加,也是患者出现早发型心肌梗死的遗传基础,这与本研究的结论基本一致。

综上所述,PAI-1 4G/5G 和 MTHFR C677T 基因多态性分布与性别和疾病类型无关,两种基因多态性可能是血栓形成事件的危险因素,在静脉血栓形成高风险人群中可作为预测血栓形成的依据,对静脉血栓防治和预后有一定的临床意义。本研究存在一定的局限性,缺乏对 PAI-1 和 MTHFR 水平的检测分析,临床疾病的种类和检测指标不够丰富;各组的样本量相对较小,研究结果可能受到随机误差的影响;鉴于静脉血栓的形成是一个涉及多种因素的复杂过程,本研究仅在 PAI-1 和 MTHFR 基因表型关联层面进行分析,可能会忽视其他潜在的危险因素;本研究虽发现 PAI-1 4G/4G 基因型与心脑血管组 D-二聚体升高相关,但缺乏前瞻性队列验证其预测价值,未来需结合 F II /F V Leiden 等多个基因,构建中国人 VTE 风险预测模型。

参考文献

- [1] REDA S, SCHWARZ N, MÜLLER J, et al. Fibrinolysis biomarker, thrombin, and activated protein C level alterations after coagulation activation depend on type of thrombophilia and clinical phenotype [J]. Res Pract Thromb Haemost, 2024, 8(2): 102351.
- [2] REITSMA P H, VERSTEEG H H, MIDDELDORP S. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(3): 563-568.
- [3] 邵丹, 毕铁琳, 于倩, 等. 临床药师在“静脉血栓栓塞症防控体系”构建中的药学实践[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(4): 362-365.
- [4] 蔡肇栩, 梁龙清, 杨晓珊, 等. PAI-1 与 F5 基因多态性与

重症医学科患者静脉血栓风险发生的相关性研究[J]. 今日药学, 2021, 31(1): 73-76, 80.

- [5] HUANG S L, XIN H Y, WANG X Y, et al. Recent advances on the molecular mechanism and clinical trials of venous thromboembolism[J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 6167-6178.
- [6] 蔡耀华, 邓君, 胡豫. 分子诊断技术在静脉血栓栓塞症中的研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(11): 964-968.
- [7] LIU B, FENG H, LI W. Association between PAI-1 4G/5G genotype and residual thrombus in acute mesenteric venous thrombosis[J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1): 1001.
- [8] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 胡豫, 赵永强, 等. 易栓症诊断与防治中国指南(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(11): 881-888.
- [9] WANG Z, KONG L, LUO G, et al. Clinical impact of the PAI-1 4G/5G polymorphism in Chinese patients with venous thromboembolism[J]. Thromb J, 2022, 20(1): 68.
- [10] WANG B, XU P, SHU Q, et al. Combined effect of MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms on the risk of venous thromboembolism in Chinese lung cancer patients [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2021, 27: 10760296211031291.
- [11] SHARMA S, JAMWAL M, UPPAL V, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism in Indian patients with deep vein thrombosis[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2024, 40(2): 331-334.
- [12] 王璐, 葛卫红, 徐航. 基因多态性与静脉血栓相关性的研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(9): 31-35.
- [13] YU N, SHI M, LI H, et al. Peripheral blood plasminogen activator inhibitor 1 and tissue-type plasminogen activator-inhibitor complex levels for the diagnosis and prediction value of venous thromboembolism in malignant tumors[J]. Arch Pathol Lab Med, 2025, 149(11): e329-e338.
- [14] FRISCHMUTH T, HINDBERG K, AUKRUST P, et al. Elevated plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 are associated with risk of future incident venous thromboembolism[J]. J Thromb Haemost, 2022, 20(7): 1618-1626.
- [15] ZHANG Q, JIN Y, LI X, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism - a meta-analysis and systematic review[J]. Vasa, 2020, 49(2): 141-146.
- [16] 洪小凤, 苏越祥, 苏小苹, 等. PAI-1 及 MTHFR 基因多态性与我院患者静脉血栓发生风险的相关性研究[J]. 海峡药学, 2024, 36(12): 83-86.
- [17] RAFFIELD L M, ZAKAI N A, DUAN Q, et al. D-dimer in African Americans: whole genome sequence analysis and relationship to cardiovascular disease risk in the Jackson heart study [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(11): 2220-2227.
- [18] 张红月, 贾晶, 刘艳鑫. PAI-1 基因启动子区-675 位 4G/5G 多态性在糖尿病肾病并发脑梗死患者中表达的研究[J]. 中国医学创新, 2025, 22(2): 148-152. (下转第 569 页)

• 论 著 •

口腔鳞状细胞癌组织 LncRNA-LINC00857、ANXA11 mRNA 表达及与患者预后的相关性*

吴仲蓬¹, 林少春¹, 薛 莉², 刘 阳^{1△}

1. 山东第二医科大学附属青岛医院/青岛市第八人民医院口腔科, 山东青岛 266041;

2. 青岛大学附属医院健康管理科, 山东青岛 266000

摘要:目的 探讨口腔鳞状细胞癌(OSCC)组织长链非编码核糖核酸(LncRNA)-LINC00857、膜联蛋白 A11(ANXA11)mRNA 表达及其与患者预后的关系。方法 选取 2018 年 3 月至 2021 年 1 月青岛市第八人民医院收治的 127 例 OSCC 患者,取手术切除的癌组织和癌旁组织,应用实时荧光定量 PCR 检测 LncRNA-LINC00857、ANXA1 mRNA 表达。比较不同临床病理特征癌组织 LncRNA-LINC00857、ANXA1 mRNA 表达差异,采用 Kaplan-Meier 绘制不同 LncRNA-LINC00857、ANXA1 表达 OSCC 患者生存曲线,单因素和多因素 COX 风险比例回归分析影响 OSCC 患者生存的因素。结果 OSCC 患者癌组织 LncRNA-LINC00857、ANXA11 mRNA 表达均高于癌旁组织($P < 0.05$)。OSCC 患者癌组织 LncRNA-LINC00857 与 ANXA11 mRNA 表达呈正相关($r = 0.570, P < 0.001$)。浸润深度 ≥ 1 mm、低分化、TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移 OSCC 癌组织 LncRNA-LINC00857、ANXA11 mRNA 表达高于浸润深度 < 1 mm、中高分化、TNM 分期Ⅰ+Ⅱ期、无淋巴结转移 OSCC 癌组织($P < 0.05$)。3 年随访结束时,失访 2 例,死亡 37 例,LncRNA-LINC00857、ANXA11 mRNA 高表达 OSCC 患者 3 年 OS 率低于 LncRNA-LINC00857、ANXA11 mRNA 低表达患者($P < 0.05$)。TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移、LncRNA-LINC00857 高表达、ANXA11 mRNA 高表达为 OSCC 患者随访 3 年内死亡的危险因素($P < 0.05$)。结论 OSCC 组织 LncRNA-LINC00857、ANXA11 mRNA 表达上调与患者恶性病理特征及不良预后有关。

关键词:口腔鳞状细胞癌; 长链非编码核糖核酸-LINC00857; 膜联蛋白 A11; 临床病理特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.05.007

中图法分类号:R446.1;R739.8

文章编号:1673-4130(2026)05-0564-06

文献标志码:A

Expression of LncRNA-LINC00857 and ANXA11 mRNA in oral squamous cell carcinoma tissues and their correlation with patient prognosis*

WU Zhongpeng¹, LIN Shaochun¹, XUE Li², LIU Yang^{1△}

1. Department of Stomatology, Qingdao Hospital Affiliated to Shandong Second Medical University/Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao, Shandong 266041, China;

2. Department of Health Management, Qingdao University Affiliated Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China

Abstract: Objective To investigate the expression of long non-coding RNA (LncRNA)-LINC00857 and annexin A11 (ANXA1) mRNA in oral squamous cell carcinoma (OSCC) tissues and their relationship with patient prognosis. **Methods** From March 2018 to January 2021, 127 OSCC patients admitted to Qingdao Eighth People's Hospital were selected. Cancer tissues and adjacent tissues obtained from surgical resection were used to detect the expression of LncRNA-LINC00857 and ANXA1 mRNA by real-time fluorescence quantitative PCR. The differences in the expression of LncRNA-LINC00857 and ANXA1 mRNA in cancer tissues with different clinical pathological characteristics were compared. The survival curves of OSCC patients with different LncRNA-LINC00857 and ANXA1 expression were plotted using Kaplan-Meier. Univariate and multivariate COX risk ratio regression analyses were performed to identify the factors affecting the survival of OSCC patients. **Results** The expressions of LncRNA-LINC00857 and ANXA11 mRNA in the cancer tissues of OSCC patients were higher than those in the adjacent tissues ($P < 0.05$). The expression of LncRNA-LINC00857 and ANXA11 mRNA in the cancer tissues of OSCC patients was positively correlated ($r = 0.570,$

* 基金项目:山东省中医药科技项目(2020Z66)。

作者简介:吴仲蓬,男,主治医师,主要从事口腔医学方向研究。△ 通信作者,E-mail:18669790989@163.com。