

• 论 著 •

PEAR1 基因多态性与缺血性脑卒中复发易感性的关系研究*

张云芳, 聂晓改, 吉 永, 王祝君, 彭传梅[△]

昆明市延安医院医学检验科, 云南昆明 650051

摘要:目的 分析血小板内皮聚集受体 1(PEAR1)基因多态性与缺血性脑卒中复发的相关性,为防治缺血性脑卒中复发提供依据。方法 选取该院神经内科门急诊和住院确诊为急性缺血性脑卒中的 150 例患者作为研究对象,根据是否为脑卒中复发分为初发脑卒中组(127 例)和复发脑卒中组(23 例)。应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法分析 PEAR1 基因 rs12041331 位点单核苷酸多态性,并测序验证基因型。结果 初发脑卒中组和复发脑卒中组 PEAR1 基因 rs12041331G>A 位点 GG、GA、AA 基因型和 G、A 等位基因频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);复发脑卒中组的年龄较初发脑卒中组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示,年龄、PEAR1 基因 rs12041331 位点 AA 基因型与缺血性脑卒中复发有关,是缺血性脑卒中复发的危险因素($P<0.05$)。结论 PEAR1 基因 rs12041331G>A 位点多态性与缺血性脑卒中复发相关。PEAR1 基因纯合突变可能是缺血性脑卒中复发的危险因素,PEAR1 基因可能是缺血性脑卒中复发风险预测的候选基因。

关键词:缺血性脑卒中; 单核苷酸多态性; 聚合酶链反应-限制性片段长度多态性; 等位基因

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.07.003

中图法分类号:R743.3

文章编号:1673-4130(2024)07-0776-05

文献标志码:A

Correlation between PEAR1 gene polymorphism and susceptibility
to recurrence of ischemic stroke*

ZHANG Yunfang, NIE Xiaogai, JI Yong, WANG ZhuJun, PENG Chuanmei[△]

Department of Clinical Laboratory, Yan'an Hospital of Kunming, Kunming, Yunnan 650051, China

Abstract: Objective Analyzing the correlation between platelet endothelial aggregation receptor 1 (PEAR1) gene polymorphism and recurrence of ischemic stroke, providing a basis for preventing and treating recurrence of ischemic stroke. **Methods** A total of 150 patients with acute ischemic stroke were collected from the Department of Neurology in the hospital, the patients were divided into the initial stroke group (127 cases) and the recurrent stroke group (23 cases) based on whether they had recurrent stroke. A polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) was used to analyze the single-nucleotide polymorphism at rs12041331 in PEAR1 gene. The genotypes were verified by sequencing. **Results** The distribution of GG, GA, AA genotypes and allele frequency of G, A on PEAR1 gene rs12041331G>A polymorphism site had significant difference between initial stroke group and recurrent stroke group ($P<0.05$). The age of recurrent stroke group was higher than that of initial stroke group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that age and AA genotype at rs2041331 in PEAR1 gene were risk factors for ischemic stroke recurrence ($P<0.05$). **Conclusion** The polymorphism of PEAR1 gene rs12041331G>A site is associated with ischemic stroke recurrence. The homozygous mutation of PEAR1 gene is a risk factor for ischemic stroke recurrence, and PEAR1 gene may be a candidate gene for predicting the risk of ischemic stroke recurrence.

Key words: ischemic stroke; single-nucleotide polymorphism; polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism; allele

脑卒中又称中风,是由于脑组织血液供应障碍造成细胞缺血缺氧,引起组织坏死的一类脑血管疾病,分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中,其中缺血性脑卒

中占 87%^[1]。在我国,脑卒中是成人致死、致残的首位病因,具有高发病率、高致残率、高死亡率、高复发率、高经济负担五大特点^[2]。随着现代医疗技术水平

* 基金项目:昆明市卫生健康委员会卫生科研课题(2022-11-01-003)。

作者简介:张云芳,女,主治医师,主要从事生物化学与分子生物学研究。 [△] 通信作者, E-mail: meizimh@sina.com。

的发展,脑卒中死亡率有所下降,但是患病率仍然居高不下,复发率和致残率逐年增高,预防缺血性脑卒中复发对提高国民健康水平和减轻疾病带来的家庭和社会负担尤为重要,是我国亟待解决的医学问题^[3]。随着对缺血性脑卒中研究的深入,血小板内皮聚集受体 1(PEAR1)基因多态性与缺血性脑卒中复发的相关性研究颇受关注,而相关研究不一,结果尚存争议。PEAR1 是血小板间相互作用的受体,其基因由 23 个外显子和 22 个内含子组成,在血小板的活化聚集中起重要作用,影响血栓形成^[4-5]。PEAR1 是调控血小板与内皮细胞相互作用的关键节点,影响缺血性脑卒中的发生发展^[6]。有研究认为,PEAR1 基因多态性与长期服用阿司匹林的脑卒中复发相关,PEAR1 基因纯合突变增加脑卒中复发的风险^[7]。另有研究认为 PEAR1 基因多态性与缺血性脑卒中复发无相关性,不是缺血性脑卒中复发的独立危险因素^[8]。本研究拟对 PEAR1 基因多态性与缺血性脑卒中复发易感相关性进行探索,以期对疾病的个性化用药提供研究方向,为防治缺血性脑卒中复发提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 6 月至 2023 年 7 月经本院神经内科门急诊或住院确诊的 150 例急性缺血性脑卒中患者作为研究对象。根据病史和辅助检查结果分为初发脑卒中组和复发脑卒中组。初发脑卒中组 127 例,其中男 81 例,女 46 例,平均年龄(62.93 ± 9.67)岁;复发脑卒中组 23 例,其中男 14 例,女 9 例,平均年龄(68.30 ± 8.49)岁。纳入标准:经核磁共振弥散成像或 CT 灌注成像(CTP)检查确诊为缺血性脑卒中;诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》相关标准^[9]。排除标准:患有心源性栓塞、创伤、血管畸形、脑肿瘤、脑出血或先天性脑部疾病的患者。该研究经本院医学伦理委员会批准(批准号:2022-127-01),且所有患者签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 主要仪器:罗氏 cobas c702 生化分析系统(德国罗氏)、核酸提取仪(西安天隆科技有限公司)、PCR 扩增仪(上海宏石)、电泳仪(美国 Bio-rad 公司)、凝胶成像系统(美国 Bio-rad 公司)。主要试剂:人全血基因 DNA 提取试剂盒(西安天隆科技有限公司)、BCCI(美国 NEB 公司)。

1.3 方法

1.3.1 相关项目检测、基因组 DNA 提取 采集研究对象清晨空腹无抗凝剂静脉血 4 mL,离心取血清进行血脂、同型半胱氨酸(HCY)项目检测。血脂检测用氧化酶法,HCY 检测用速率法。同时采集 EDTA 抗凝静脉血 2 mL 用于基因 DNA 提取,用人全血基因 DNA 提取试剂盒提取初发脑卒中和复发脑卒中患者

外周血基因组 DNA,方法严格按照试剂盒的说明书进行,提取产物 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。

1.3.2 PEAR1 基因相关片段 PCR PCR 扩增引物: F-5'-CACTAATCTTATCCCCATTTTCTAG-GTG-3', R-5'-GCCCTCTCAGCCTCCGAGC-3'。反应体系包括 DNA 模板 5 μL 、上下游引物各 0.5 μL 、 $2\times\text{Taq PCR MasterMix}$ 12.5 μL 、ddH₂O 6.5 μL ,总体积为 25 μL 。扩增条件:94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 3 min;94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s,55 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s,重复 35 个循环,之后 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 5 min。扩增完成后用 2% 琼脂糖凝胶电泳,紫外光下观察 PCR 扩增产物。

1.3.3 扩增片段酶切反应基因分型和测序验证 取扩增产物 2 μL ,内切酶 BCCI 1 μL , $10\times\text{NE Buffer}$ 5 μL ,ddH₂O 42 μL ,反应总体积 50 μL 。置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱进行至少 1 h 酶切反应,然后终止反应。酶切产物用 2% 琼脂糖凝胶电泳检测,核酸染料染色,120 V 电压、300 mA 电流稳压电泳 40 min,紫外光下观察酶切产物并根据条带数分型。酶切后,AA 型纯合子片段产物为大小为 178、230 bp 的 2 个条带,GG 型纯合子片段产物为大小为 408 bp 的单个条带,GA 型杂合子片段产物为大小为 408、178、230 bp 的 3 个条带。将部分标本的 PCR 扩增产物和相应引物送北京博迈德基因公司进行正、反两个方向的测序分析,以进一步验证目的片段。

1.4 统计学处理 数据采用 SPSS19.0 软件进行分析。计量资料满足正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。影响因素的筛选采用单因素方差分析和独立样本 t 检验,采用 Logistic 回归分析缺血性脑卒中复发的影响因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基础资料比较 初发脑卒中组和复发脑卒中组性别、吸烟、高血压、糖尿病、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、HCY 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组年龄比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 初发脑卒中组和复发脑卒中组 Hardy-Weinberg 平衡检验 根据聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)结果,对初发脑卒中组和复发脑卒中组进行 Hardy-Weinberg 平衡分析,两组人群基因分布符合 Hardy-Weinberg 平衡规律($P > 0.05$),说明入选人群符合孟德尔遗传平衡法则,具有群体代表性。见表 2。

2.3 初发脑卒中组和复发脑卒中组 PEAR1 基因 rs12041331 位点基因型分布和等位基因比较 χ^2 检

验结果显示,初发脑卒中组和复发脑卒中组 PEAR1 基因 rs12041331G>A 位点 GG、GA、AA 基因型分布及 G、A 等位基因频率组间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 初发脑卒中组和复发脑卒中组一般资料比较

| 项目 | 初发脑卒中组($n=127$) | 复发脑卒中组($n=23$) | t/χ^2 | P |
|--------------------------------|-------------------|------------------|------------|-------|
| 性别(n) | | | | |
| 男 | 81 | 14 | 0.482 | 0.071 |
| 女 | 46 | 9 | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 62.93 \pm 9.67 | 68.30 \pm 8.49 | -2.496 | 0.014 |
| 吸烟[n (%)] | 63(49.61) | 9(39.13) | 0.856 | 0.243 |
| 高血压[n (%)] | 72(56.69) | 13(56.52) | 0.988 | 0.582 |
| 糖尿病[n (%)] | 54(42.51) | 8(34.78) | 0.481 | 0.325 |
| TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 4.38 \pm 0.99 | 4.27 \pm 0.89 | 0.510 | 0.611 |
| TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 1.64 \pm 0.87 | 1.64 \pm 0.81 | -0.004 | 0.997 |
| HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 1.18 \pm 0.35 | 1.05 \pm 0.29 | 1.602 | 0.111 |
| LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 2.74 \pm 0.86 | 2.49 \pm 0.81 | 1.268 | 0.207 |
| HCY($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 13.97 \pm 13.64 | 12.75 \pm 3.32 | 0.425 | 0.671 |

表 2 初发脑卒中组和复发脑卒中组 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

| 组别 | 基因位点 | 基因型 | 观测值 (n) | 理论值 (n) | χ^2 | P |
|--------|---------------|-----|----------------|----------------|----------|------|
| 初发脑卒中组 | rs12041331G>A | GG | 59 | 59.69 | 0.79 | 0.50 |
| | | GA | 58 | 54.61 | | |
| | | AA | 10 | 12.70 | | |
| 复发脑卒中组 | rs12041331G>A | GG | 3 | 1.61 | 2.20 | 0.25 |
| | | GA | 6 | 8.74 | | |
| | | AA | 14 | 12.65 | | |

表 3 初发脑卒中组和复发脑卒中组 PEAR1 基因 rs12041331G>A 位点基因型分布和等位基因频率比较[n (%)]

| 基因型/等位基因 | 初发脑卒中组 | 复发脑卒中组 | χ^2 | P |
|----------|--------|--------|----------|--------|
| GG | 59(46) | 3(13) | 41.192 | <0.001 |
| GA | 58(46) | 6(26) | | |
| AA | 10(8) | 14(61) | | |
| G | 88(69) | 6(26) | 12.634 | <0.001 |
| A | 39(31) | 17(74) | | |

2.4 缺血性脑卒中复发影响因素的 Logistic 回归分析 将初发脑卒中组和复发脑卒中组间差异有统计学意义的年龄及 GG、GA、AA 基因型进行 Logistic 回归分析,以缺血性脑卒中是否发生复发为因变量,年龄及 GG、GA、AA 基因型为自变量。结果显示,年龄、AA 基因型与缺血性脑卒中复发有关,是缺血性脑卒中复发的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 缺血性脑卒中复发影响因素的 Logistic 回归分析

| 因素 | 回归系数 | 标准误 | Wald χ^2 | P | OR | 95%CI |
|----|--------|-------|---------------|--------|--------|--------------|
| 年龄 | 0.062 | 0.026 | 5.746 | 0.017 | 1.063 | 1.011~1.118 |
| GG | -1.755 | 0.644 | 7.423 | 0.006 | 0.173 | 0.049~0.611 |
| GA | -0.868 | 0.507 | 2.928 | 0.087 | 0.420 | 0.155~1.135 |
| AA | 2.901 | 0.540 | 28.920 | <0.001 | 18.200 | 6.322~52.398 |

3 讨 论

随着现代医学的进步和我国对脑卒中二级预防的重视,脑卒中的病死率有所下降,但复发率有所增加,且复发次数越多,致残率越高^[10]。有学者对中国国家卒中登记处的数据进行分析,并对卒中复发的 1 年随访数据进行分析研究发现,在 11 560 例患者中,17.7%的患者在 1 年内再次发生卒中^[11]。脑卒中的复发对人类健康构成了巨大威胁,因此明确脑卒中复发的机制和影响因素并进行及时干预尤为重要。PEAR1 基因是近年来研究热点,与心血管疾病、脑卒中、川崎病、肺血栓栓塞症、肿瘤等疾病的发生相关^[12]。PEAR1 与脑卒中相关性在国内外还处于研究阶段,目前研究较多的是 PEAR1 基因多态性与心肌梗死、肺栓塞、下肢深静脉血等疾病的抗血小板药物用药研究^[13]。在与脑卒中疾病发生的相关研究中,部分研究者发现 PEAR1 基因多态性与脑梗死的发生及复发不存在关联^[14]。然而,有些研究发现 PEAR1 基因 rs12041331 基因多态性与脑卒中的发生和预后相关^[15]。明确基因多态性与疾病关系,从遗传易感性进行缺血性脑卒中复发风险评估、早期识别和预防疾病

发生尤为重要。

本研究对入选对象进行基因多态性与缺血性脑卒中复发的相关性研究,在缺血性脑卒中的发生发展中以中老年人为主,年龄是缺血性脑卒中复发的危险因素,年龄越大脑卒中复发的可能性越大^[16]。缺血性脑卒中发生的影响因素很多,高血脂、糖尿病、高血压、高 HCY 是目前认为的缺血性脑卒中发生的危险因素^[17]。在本研究中,缺血性脑卒中初发和复发患者的糖尿病和高血压患病率、HCY 水平两组比较没有差别,初发和复发脑卒中患者血清 HCY 水平均处于高水平(HCY 的实验室正常参考范围 < 10 mmol/L),很多患者在初步诊断为缺血性脑卒中时就已患有糖尿病或高血压且呈现高血清 HCY 水平,这些影响因素在疾病防治中需要重视。本研究结果显示,年龄、PEAR1 基因 rs12041331 位点 AA 基因型与缺血性脑卒中复发有关,是缺血性脑卒中复发的危险因素($P < 0.05$),缺血性脑卒中复发患者 PEAR1 基因 A 等位基因频率更高,PEAR1 基因纯合突变可增加疾病复发风险。PEAR1 基因多态性可能是脑卒中患者抗血小板药物治疗疗效存在差异,导致部分患者对药物治疗不敏感而引起脑卒中复发^[18]。患者在发生缺血性脑卒中后主要治疗方法是长期使用阿司匹林等抗血小板药物预防血栓形成,以防发生脑卒中复发或者引起心肌梗死、肺栓塞等其他血栓性疾病。钱凤丹等^[19]的研究结果显示,缺血性脑卒中患者 PEAR1 携带 A 等位基因服用阿司匹林后更易发生血小板聚集。另外有研究发现,PEAR1(G>A)野生纯合型 GG 基因型服用阿司匹林后脑梗死复发或死亡的风险相对低,突变型 GA+AA 基因型可能是脑梗死复发或死亡的危险因素^[20]。PEAR1 基因多态性与服用阿司匹林缺血性脑卒中复发相关,PEAR1 基因纯合突变增加缺血性脑卒中复发的风险,不同的 PEAR1 基因型可能决定了服用阿司匹林后的血小板聚集和血栓事件的发生^[21]。阿司匹林在治疗脑卒中的作用主要通过抑制环氧化酶和花生四烯酸,阻断血栓素 A₂ 的合成,抑制血小板黏附、聚集,防止血栓形成^[22]。PEAR1 是血小板受体,血小板间相互连接的桥梁,使血小板黏附、聚集,PEAR1 可通过介导 PI3K/AKT 和 PI3K/PTEN 信号通路影响血管内皮细胞增生、新生血管生成和血栓形成,A 等位基因突变可能通过改变激动蛋白的表达影响 PEAR1 介导的 PI3K/AKT 信号通路,促进血小板的活化和聚集,形成血栓^[23]。正常情况下人体 PEAR1 的表达水平很低,在二磷酸腺苷、胶原相关多肽及应激情况下,PEAR1 酪氨酸磷酸化和细胞膜表达均增加,导致血小板膜糖蛋白 GPⅢa 和 GPⅡb 结合,成为与纤维蛋白原特异性结合受体,与纤维蛋白原及血管性假血友

病因子(vWF)结合,使血小板之间形成交叉连接,导致血小板聚集^[24]。PEAR1 基因 rs12041331 位点突变通过不同途径可影响血小板功能,使脑卒中复发风险增加。通过筛选出基因纯合突变个体给临床合理使用抗凝药提供参考,可有效治疗缺血性脑卒中并防止卒中复发。

PEAR1 基因 rs12041331G>A 位点多态性与缺血性脑卒中复发相关。PEAR1 基因纯合突变可能是缺血性脑卒中复发的危险因素,PEAR1 基因可能是缺血性脑卒中复发风险预测的候选基因。本研究为 PEAR1 基因与缺血性脑卒中复发之间关系的进一步研究提供了理论依据。为缺血性脑卒中个性化用药提供研究方向及预防脑卒中复发提供依据。但本研究存在一定局限性,研究病例数较少,研究结果可能有偏倚,对纳入研究中涉及的交互作用的研究有限,后续研究需扩大人群范围,进行更大规模的研究进一步验证。

参考文献

- [1] 张梦杰,方世才,黄志华. GPER 调控缺血性脑卒中相关分子机制的研究进展[J]. 中国病理生理杂志,2023,39(6):1121-1126.
- [2] 《中国脑卒中防治报告》编写组.《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志,2022,19(2):136-144.
- [3] 巢宝华,刘建民,王伊龙,等. 中国脑卒中防治:成就、挑战和应对[J]. 中国循环杂志,2019,34(7):625-631.
- [4] XIANG Q, ZHOU S, LEWIS J P, et al. Genetic variants of PEAR1 are associated with platelet function and anti-platelet drug efficacy: a systematic review and meta-analysis[J]. Current Pharm Des, 2017, 23(44):6815-6827.
- [5] ANSARI N, NAJAFI S, SHAHRABI S, et al. PEAR1 polymorphisms as a prognostic factor in hemostasis and cardiovascular diseases[J]. Thromb Thrombolysis, 2021, 51(1):89-95.
- [6] 陆晔玲. 血小板内皮聚集受体 1 调控血小板及血管功能的机制研究[D]. 上海:上海交通大学,2015.
- [7] 石洪晨,李清,付文亭. 长期服用阿司匹林脑梗死患者的复发因素及 PEAR1 基因多态性分布情况[J]. 中国药物滥用防治杂志,2023,29(6):987-989.
- [8] 缪阳,孟中如,卞海林,等. PEAR1、PTGS1 基因多态性与缺血性脑卒中患者复发的相关性[J]. 中国医药科学, 2023,13(3):162-165.
- [9] 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.
- [10] 许洁,吴毅,路微波. 脑卒中复发的防治新进展[J]. 中国全科医学,2011,14(29):3320-3321.
- [11] WANG Y, XU J, ZHAO X, et al. Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype [J]. Stroke, 2013, 44(5):1232-1237. (下转第 784 页)

[6] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1-44.

[7] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578.

[8] 谢容, 牛晓娜, 张妍楠, 等. 尿酸与 H 型高血压的相关性研究[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(2): 101-105.

[9] 隋小芳, 咸爽, 崔国利, 等. H 型高血压患者血尿酸与脂代谢的关系研究[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(1): 45-48.

[10] 刘慧荣, 杨宝华, 杨宝锋. H 型高血压合并非致残性缺血性脑血管事件患者血压变异性与颈动脉粥样硬化的关系研究[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(21): 3580-3582.

[11] AGARWAL R, SINHA A D, CRAMER A E, et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2021, 385(27): 2507-2519.

[12] CHINAPAYAN S M, KUPPUSAMY S, YAP N Y, et al. Potential value of Visfatin, Omentin-1, Nesfatin-1 and Apelin in renal cell carcinoma (RCC): a systematic review and meta-analysis[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(12): 3069-3081.

[13] TABASSUM A, MAHBOOB T. Role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation on visfatin, advanced glycation end products, and renal oxidative stress in obesity-induced type 2 diabetes mellitus [J]. Hum Exp Toxicol, 2018, 37(11): 1187-1198.

[14] 周小丹, 胡燕红, 郑龙轶. 内脂素与糖尿病肾病相关性的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(14): 2846-2851.

[15] 彭菊兰, 罗小雨, 钟敏, 等. 血清 Cysc 和 Visfatin 水平在妊娠期糖尿病患者早期肾损伤中的临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(5): 578-580.

[16] 刘东欣, 江琴. 2 型糖尿病肾病患者血清 NF-κB、MDA、FFA、visfatin 水平变化及肾功能状况分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(9): 827-829.

[17] YAO S, JIANG C, ZHANG H, et al. Visfatin regulates Pg LPS-induced proinflammatory/prodegradative effects in healthy and inflammatory periodontal cells partially via NF-κB pathway[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2021, 1868(8): 119042-119055.

[18] 王君, 闫稳平, 刘广一, 等. 慢性心肾综合征病人血浆 CTGF、LRP 表达及临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(22): 3959-3962.

[19] MAO L, LIU L, ZHANG T, et al. MKL1 mediates TGF-β-induced CTGF transcription to promote renal fibrosis [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(5): 4790-4803.

[20] 卿山林, 尧鹏, 田中, 等. 血液灌流联合血液透析对慢性肾衰竭患者肾功能、血清炎症因子及 CTGF、BMP-7 水平的影响[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(2): 201-204.

(收稿日期: 2023-09-28 修回日期: 2023-11-12)

(上接第 779 页)

[12] 李若柠, 郭展立, 王媛, 等. 血小板内皮聚集受体 1 及其介导的信号通路在血小板和内皮细胞中的作用研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(4): 438-444.

[13] LEWIS J P, RIAZ M, XIE S, et al. Genetic variation in PEAR1, cardiovascular outcomes and effects of aspirin in a healthy elderly population[J]. Clin Pharmacol Ther, 2020, 108(5): 1289-1298.

[14] ZHANG X G, GU J Y, FU Q Q, et al. Impact of platelet endothelial aggregation receptor-1 genotypes on long-term cerebrovascular outcomes in patients with minor stroke or transient ischemic attack [J]. Front Neurol, 2021, 12: 649056.

[15] FARADAY N, YANEK L R, YANG X P, et al. Identification of a specific intronic PEAR1 gene variant associated with greater platelet aggregability and protein expression[J]. Blood, 2011, 118(12): 3367-3375.

[16] 蹇秋枫, 徐荣华, 姚倩, 等. 中国老年脑卒中患者认知障碍患病率和影响因素的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2023, 26(32): 4070-4079.

[17] 解雨彤, 李玉娟. 缺血性脑卒中的危险因素研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(10): 1493-1495.

[18] 杨家慧, 罗霄鹏, 包正军, 等. 抗血小板药物治疗反应多样性与对氧磷酶 1/血小板内皮聚集受体 1 基因相关性研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(5): 559-563.

[19] 钱凤丹, 高岸, 汪硕闻, 等. 阿司匹林与氯吡格雷代谢相关基因多态性现状分析及对缺血性脑卒中复发的影响[J]. 中南药学, 2021, 19(5): 1019-1024.

[20] 赵佳丽. 基因多态性与脑梗死复发关系的研究[D]. 济南: 山东大学, 2019.

[21] 申利娜, 姬利红. PEAR1 基因多态性与服用阿司匹林缺血性脑卒中患者复发的相关性分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2021, 27(4): 617-620.

[22] 张嘉祺, 王茜婷, 刘梅林. 阿司匹林在心血管疾病二级预防中的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(8): 887-890.

[23] 李天瑜, 袁晋青. 血小板内皮聚集受体 1 与血小板功能的基础与临床研究进展[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 20(4): 3445-3448.

[24] 郭宏伟, 胡义奎, 刘涛生, 等. 血管内皮聚集受体-1 rs12041331 位点多态性对初发脑梗死病人认知功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(14): 2645-2648.

(收稿日期: 2023-09-28 修回日期: 2023-11-17)