

PON1、ABCB1 基因多态性在急性轻型脑卒中患者中的分布及其对短期预后的影响

马梦佳¹, 赵 军², 袁 圆², 马建华¹

(1. 新疆医科大学第一附属医院神经内科, 新疆乌鲁木齐市 830054; 2. 新疆医科大学第一附属医院药学部, 新疆乌鲁木齐市 830054)

[关键词] 轻型卒中; PON1; ABCB1; 短期预后

[摘要] 目的 研究急性轻型脑卒中患者 PON1 rs662、ABCB1 rs1045642 位点的基因型分布情况, 及其对短期预后的影响。方法 纳入 2018 年 9 月—2019 年 6 月在新疆医科大学第一附属医院神经内科住院治疗的急性轻型脑卒中患者, 治疗上采用阿司匹林 100 mg/d 加氯吡格雷 75 mg/d 治疗 21 天后改为长期服用氯吡格雷 75 mg/d; 采用数字荧光分子杂交法检测 PON1 rs662、ABCB1 rs1045642 位点的基因型, 并分别于出院后 3 个月、6 个月随访有无复发(卒中、短暂性脑缺血发作), 研究上述基因多态性在男性与女性、维吾尔族与汉族、大动脉粥样硬化型与小动脉闭塞型之间的分布及对短期预后的影响。结果 在纳入 150 例轻型脑卒中患者中, ABCB1 rs1045642 各基因型在维汉之间存在分布差异, 汉族与维吾尔族 ABCB1 基因型分布主要以突变杂合型(CT)为主, 汉族人群中突变纯合型(TT)较少(9.3%), 而维吾尔族人群中突变纯合型较多(42.8%)。经 3 个月随访后, 150 例患者中共 7 例患者再发缺血事件, 其中再发短暂性脑缺血发作的患者 5 例, 缺血性脑卒中 2 例, 尚不能认为 PON1 及 ABCB1 突变纯合型脑卒中后 3 个月的复发风险增加。经 6 个月随访后, 124 例患者中共 21 例患者发生终点事件, 其中再发短暂性脑缺血发作的患者 14 例, 再发缺血性脑卒中的患者 7 例, PON1 突变纯合型较野生型及突变杂合型脑卒中后 6 个月的复发风险增加($OR=3.794, 95\% CI 1.384 \sim 10.404, P=0.016$), PON1 突变纯合型为卒中后 6 个月复发的危险因素, 尚不能认为 ABCB1 突变纯合型脑卒中后 6 个月的复发风险增加。结论 ABCB1 rs1045642 各基因型在维汉之间存在分布差异, 维吾尔族人群中突变纯合型(TT)较多; PON1 突变型缺血事件复发率高, 是急性轻型脑卒中患者 6 个月后复发的危险因素。

[中图分类号] R743.9

[文献标识码] A

Distribution of PON1, ABCB1 polymorphisms and its effect on short-term prognosis in acute minor stroke patients

MA Mengjia¹, ZHAO Jun², YUAN Yuan², MA Jianhua¹

(1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China; 2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

[KEY WORDS] minor stroke; PON1; ABCB1; short-term prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To study the genotype distribution of PON1 rs662, ABCB1 rs1045642 in patients with acute minor stroke, and its effect on short-term prognosis. **Methods** Acute minor stroke patients were included who were admitted to the Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from September 2018 to June 2019. The genotypes of PON1 rs662 and ABCB1 rs1045642 were detected by digital fluorescence molecular hybridization, and the stroke recurrence were evaluated by follow-up after 3 months and 6 months respectively. The association between these gene polymorphism and stroke recurrence was also investigated. **Results** There was a difference in the distribution of ABCB1 rs1045642 genotypes among different races. There were more mutant homozygous types in

[收稿日期] 2020-04-01

[修回日期] 2020-08-08

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2017YFC0910001)

[作者简介] 马梦佳, 硕士研究生, 研究方向为脑卒中与精准医疗, E-mail 为 mengjia.ma@outlook.com。通信作者马建华, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为脑卒中与精准医疗, E-mail 为 mjh9191@163.com。

Uyghur population (42.8%). After 3 months follow-up, a total of 7 of the 150 patients had terminal events, including 5 patients with transient ischemic attack (TIA) and 2 patients with recurrent ischemic stroke. The risk of recurrence at 3 months after stroke with PON1 and ABCB1 homozygous mutations was not yet considered to be increased. After 6 months follow-up, a total of 21 of the 124 patients had endpoint events, including 14 patients with recurrent TIA and 7 patients with recurrent ischemic stroke. PON1 mutant type had a higher recurrence rate than the wild type and mutant heterozygous type after 6 months (OR = 3.794, 95% CI 1.384 ~ 10.404, $P = 0.016$). **Conclusion** The distribution of each genotype of ABCB1 rs1045642 is different between Uyghur and Han, and there are more mutant homozygous (TT) genotypes in Uyghur population. PON1 mutation has a high recurrence rate of ischemic events, which is a risk factor for recurrence 6 months after acute minor stroke.

脑卒中已成为我国第一位的死亡和致残原因,且发病率已经呈现不断增长的发展趋势^[1]。轻型脑卒中定义为美国国立卫生院神经功能缺损评分(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)小于4分的急性缺血性脑卒中患者,根据CHANCE研究结果^[2],联合使用阿司匹林及氯吡格雷21天后改为单用一种抗血小板药物可降低轻型脑卒中患者的心脑血管事件复发率。但近年研究表明,每位患者对于抗血小板药物的疗效和反应,都存在明显的差异性,有部分患者在规律足量服用抗血小板药物的过程中,仍有缺血事件(如短暂性脑缺血发作、缺血性脑卒中、心肌梗死等)的发生,这种情况被研究者称为“抗血小板药物抵抗”^[3]。目前对于抗血小板药物抵抗的机制有很多因素,其中影响最大、最被接受的就是基因因素。PON1基因有参与调节高密度脂蛋白的能力,从而抑制机体动脉粥样硬化形成过程,研究显示,PON1 rs662位点突变与脑卒中的预后相关性,但目前尚无统一结论。孙文珊等人^[4]的研究表明,在526例脑卒中患者中,其主要终点事件的发生率为13.6%,PON1多态性与急性缺血性脑卒中患者复发有关。郭朝群等人^[5]的研究表明大动脉粥样硬化性脑卒中患者服用氯吡格雷后短期预后与PON1基因无明显相关。且对于PON1多态性对轻型脑卒中预后影响的研究也较少。ABCB1基因多态性可能与脑卒中患者抗血小板药物的疗效降低相关,但尚无一致结论。Pan等^[6]的结果表明氯吡格雷联合阿司匹林治疗可降低ABCB1-154 TT和3435 CC基因型患者新发脑卒中的风险。Wang等人^[7]的研究表明缺血性脑卒中患者ABCB1多态性与氯吡格雷耐药无相关性,但未进行预后的相关研究。本研究主要探讨PON1、ABCB1基因多态性在急性轻型脑卒中患者中的分布情况及其对短期预后的影响,为临床脑梗死患者抗血小板药物的方案制定提供建议及依据。

1 资料和方法

1.1 基本资料

收集2018年9月—2019年6月在新疆医科大学第一附属医院住院治疗的急性轻型脑卒中患者150例,其中年龄(63.33 ± 10.03)岁;低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC) (2.44 ± 0.86) mmol/L,甘油三酯(triglyceride, TG) (2.12 ± 0.93) mmol/L,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy) (13.76 ± 7.33) mmol/L;男性87例(58%),女性63例(42%);汉族97例(64.7%),维吾尔族35例(23.3%),其他民族18例(12%)(包括哈萨克族、回族、蒙古族);合并高血压112例(74.7%),吸烟76例(50.7%),饮酒20例(13.3%);既往脑卒中病史19例(12.7%),体质指数(body mass index, BMI)超标99例(66.7%)。吸烟定义为:近5年未戒烟且平均每日吸烟量大于5支;饮酒定义为:未戒烟且平均每日饮酒量大于25 g;高血压定义为:既往3次非同日血压大于140/90 mmHg,明确诊断为高血压或服用降压药物。BMI超标指: $BMI > 24 \text{ kg/m}^2$ 。分别按基因型分组后的基本资料见表1和表2。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①所有脑卒中患者诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》的诊断标准^[8]。②发病时间 ≤ 14 天,NIHSS评分 < 4 分的患者。③年龄 > 18 周岁。④向患者及家属详细告知病情,取得其同意与配合。

排除标准:①心源性栓塞型、不明原因型脑梗死及其他病因型脑梗死或其他未服用抗血小板药物的患者。②合并严重或晚期的肝肾功能不全、或有严重出血倾向者。③于入院后进行静脉溶栓,或入院后行血管内介入治疗的患者。④对阿司匹林或氯吡格雷过敏的患者。⑤严重消化道溃疡的患者。

表 1. PON1 576G>A 各型的基本资料
Table 1. Basic information of PON1 576G>A each type

基本资料	野生型(GG) (n=48)	突变杂合型(GA) (n=72)	突变纯合型(AA) (n=30)	检验值	P
年龄/岁	64.29±10.86	62.9±9.83	62.83±9.33	0.320	0.727
LDLC/(mmol/L)	2.39±0.80	2.46±0.95	2.49±0.73	0.161	0.851
TG/(mmol/L)	2.05±0.99	2.02±0.96	2.03±0.78	0.527	0.592
Hcy/(mmol/L)	13.45±5.10	14.41±9.50	12.60±2.45	0.665	0.516
吸烟/[例(%)]	28(58.3)	36(50.0)	12(40.0)	2.507	0.285
饮酒/[例(%)]	4(8.3)	13(18.1)	3(10.0)	5.329	0.070
高血压/[例(%)]	34(70.0)	53(73.6)	25(83.0)	1.607	0.448
脑卒中史/[例(%)]	7(8.3)	6(8.3)	6(20.0)	2.840	0.242
BMI 超标/[例(%)]	34(70.8)	47(65.3)	18(60.0)	0.998	0.607

表 2. ABCB1 3435C>T 各型的基本资料
Table 2. Basic information of ABCB1 3435C>T each type

基本资料	野生型(CC) (n=49)	突变杂合型(CT) (n=72)	突变纯合型(TT) (n=29)	F/ χ^2	P
年龄/岁	63.59±9.07	63.13±10.06	63.41±11.73	0.032	0.968
LDLC(mmol/L)	2.64±0.90	2.34±0.85	2.35±0.80	2.019	0.136
TG/(mmol/L)	2.28±1.00	2.00±0.92	2.14±0.84	1.251	0.289
Hcy/(mmol/L)	13.71±6.053	13.80±7.35	13.74±9.37	0.002	0.998
吸烟/[例(%)]	24(49.0)	32(44.4)	20(68.9)	5.056	0.079
饮酒/[例(%)]	3(6.1)	11(15.3)	6(31.0)	3.799	0.149
高血压/[例(%)]	31(63.2)	59(81.9)	22(75.9)	5.405	0.067
脑卒中史/[例(%)]	4(8.1)	10(13.9)	5(17.2)	1.544	0.462
BMI 超标/[例(%)]	28(57.1)	53(73.6)	18(62.1)	3.771	0.152

1.3 治疗方案

依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[8]进行规范化治疗:急性轻型脑卒中(NIHSS 评分<4 分)的患者服用阿司匹林 100 mg/d 加上氯吡格雷 75 mg/d 治疗 21 天后长期服用氯吡格雷 75 mg/d。

1.4 基因检测

入院后 24 h 内抽取外周静脉血 2 mL,置入有 EDTA 抗凝剂的真空采血管中,充分混匀后放入 2~8℃冰箱保存,8 h 内送新疆医科大学第一附属医院临床药学科精准用药实验室进行基因型检测。采用数字荧光分子杂交法对筛选的基因进行多态性检测,检测的基因型包括 PON1 rs662 和 ABCB1 rs1045642。主要试剂包括测序反应通用试剂盒、核酸纯化试剂及 10×NH₄Cl 预处理液(北京华夏时代基因科技发展有限公司)。检测流程:富集白细胞

→裂解白细胞→加样→上机检测→出具检测报告。

1.5 随访及预后评估

于发病后 3 个月、6 个月进行门诊或病房随访有无再发卒中或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attacks,TIA)。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学处理。采用哈迪·温伯格(Hardy-Weinberg)平衡检验检测基因型的分布是否有群体代表性;计算并比较样本中各基因型的分布差异;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料使用频数表示;计量资料组间比较采用单因素方差分析;计数资料组间比较得出的 OR 值和 95% CI 均采用 Chi-square 检验或 Fisher 确切概率法;多因素分析采用 Logistic 回归分析;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 基因型构成

PON1、ABCB1 基因理论例数及实际例数进行 χ^2 检验后, P 值均>0.05, 提示差异无统计学意义, 即符合 Hardy-Weinberg 平衡, 表明上述基因型检测结果具有群体代表性(表3)。

表 3. Hardy-Weinberg 平衡

Table 3. Hardy-Weinberg equilibrium of related genes

基因位点	基因型	实际/例	理论/例	P 值
PON1 576G>A	GG	48	47	0.947
	GA	72	74	
	AA	30	29	
ABCB1 3435C>T	CC	49	48	0.946
	CT	72	74	
	TT	29	28	

2.2 PON1 基因型在男/女、维/汉、大动脉粥样硬化型/小动脉闭塞型之间的分布差异

PON1 各基因型即突变纯合型(AA)、突变杂合型(GA)、野生型(GG)在男/女、维/汉、大动脉粥样硬化型(large artery atherosclerosis, LAA)/小动脉闭塞型(small artery atherosclerosis, SAA)之间的分布差异无统计学意义($P>0.05$, 表4)。

2.3 ABCB1 基因型在男/女、维/汉、大动脉粥样硬化型/小动脉闭塞型之间的分布差异

ABCB1 各基因型即突变纯合型(TT)、突变杂合型(CT)、野生型(CC)在维/汉之间的分布差异具有统计学意义($\chi^2=22.099, P<0.001$), 汉族与维吾尔族 ABCB1 基因型分布主要以突变杂合型(CT)为主, 分别占 52.6% 和 45.7%, 汉族人群中突变纯合型较少(9.3%), 而维吾尔族人群中突变纯合型较多(42.8%)。上述基因型在大动脉粥样硬化型/小动脉闭塞型、男/女之间的分布差异无统计学意义($P>0.05$, 表5)。

表 4. PON1 576G>A 各基因型在男/女、维/汉、LAA/SAA 之间的分布

Table 4. PON1 576G>A distribution among gender, race, TOAST subtypes

单位: 例(%)

危险因素		n	野生型(GG)	突变杂合型(GA)	突变纯合型(AA)	χ^2	P
性别	女性	63	15(23.8)	32(50.8)	16(25.4)	4.036	0.133
	男性	87	33(37.9)	40(46.0)	14(16.1)		
民族	汉族	97	35(36.0)	47(48.5)	15(15.5)	5.604	0.061
	维吾尔族	35	10(28.6)	13(37.1)	12(34.2)		
TOAST 分型	LAA	65	24(36.9)	30(46.2)	11(16.9)	1.493	0.474
	SAA	85	24(28.2)	42(49.4)	19(22.4)		

表 5. ABCB1 3435C>T 各基因型在男/女、维/汉、LAA/SAA 之间的分布

Table 5. ABCB1 3435C>T distribution among gender, race, TOAST subtypes

单位: 例(%)

危险因素		n	野生型(CC)	突变杂合型(CT)	突变纯合型(TT)	χ^2	P
性别	女性	63	25(39.7)	30(47.6)	8(12.7)	4.113	0.128
	男性	87	24(27.6)	42(48.3)	21(24.1)		
民族	汉族	97	37(38.1)	51(52.6)	9(9.3)	22.099	<0.001
	维吾尔族	35	4(11.5)	16(45.7)	15(42.8)		
TOAST 分型	LAA	65	21(32.3)	31(47.7)	13(20.0)	0.033	0.984
	SAA	85	28(33.0)	41(48.2)	16(18.8)		

2.4 经 3 个月随访各基因型与脑卒中复发的关系

经 3 个月随访后, 150 例患者中共 7 例患者发生终点事件, 其中再发 TIA 的患者 5 例, 再发缺血性脑卒中的患者 2 例。如表 6 所示, 随访 3 个月后, 尚不能认为 PON1 突变纯合型和 ABCB1 突变纯合型 3

个月的脑卒中复发风险升高。

2.5 经 6 个月随访各基因型与脑卒中复发的关系

经 6 个月随访后, 124 例患者中共 21 例患者发生终点事件, 其中再发 TIA 的患者 14 例, 再发缺血性脑卒中的患者 7 例。对经 6 个月随访 ABCB1、

PON1 基因多态性与脑卒中复发病例进行统计学分析,结果显示,经 6 个月随访,PON1 突变纯合型较野生型+突变杂合型复发风险高(OR=3.794,95% CI 1.384~10.404, $P=0.016$),差异有统计学意义(表 7)。

表 6. 随访 3 个月各基因多态性与脑卒中复发的关系

Table 6. Relationship between gene polymorphisms and stroke recurrence at 3 months follow-up

基因型		未复发/例	复发/例	χ^2	OR	95% CI	P
PON1	野生型+突变杂合型	114	6	0.150	0.655	0.076~5.658	0.699
	突变纯合型	29	1				
ABCB1	野生型+突变杂合型	115	6	0.002	0.685	0.079~5.917	0.729
	突变纯合型	28	1				

表 7. 随访 6 个月各基因多态性与脑卒中复发的关系

Table 7. Relationship between gene polymorphisms and stroke recurrence at 6 months follow-up

基因型		未复发/例	复发/例	χ^2	OR	95% CI	P
PON1	野生型+突变杂合型	86	12	5.806	3.794	1.384~10.404	0.016
	突变纯合型	17	9				
ABCB1	野生型+突变杂合型	83	18	0.059	0.692	0.185~2.579	0.808
	突变纯合型	20	3				

2.6 经 3 个月随访的危险因素影响脑卒中复发的 Logistic 回归分析

首先对上述提到的所有危险因素进行单因素分析,筛选出可能影响脑卒中 3 个月复发的因素进行 Logistic 回归分析,结果显示,尚不能认为 ABCB1 突变纯合型及 PON1 突变纯合型是影响脑卒中后 3 个月复发的危险因素($P>0.05$,表 8)。

表 8. 随访 3 个月危险因素与脑卒中复发 Logistic 回归分析

Table 8. Logistic regression analysis of risk factors and stroke recurrence after 3 months follow-up

危险因素	Wald	OR	95% CI	P
年龄>60 岁	1.765	3.035	0.590~15.608	0.184
吸烟	0.051	1.222	0.215~6.955	0.822
高血压	0.000	0.987	0.153~6.361	0.989
脑卒中史	0.721	2.325	0.332~16.296	0.396
BMI>24 kg/m ²	0.498	0.535	0.094~42.079	0.480
ABCB1 突变纯合型	0.150	0.618	0.054~7.042	0.698
PON1 突变纯合型	0.259	0.550	0.055~0.055	0.611

2.7 经 6 个月随访的危险因素影响脑卒中复发的 Logistic 回归分析

使用同前方法进行单因素分析,筛选出可能影响脑卒中后 6 个月复发的危险因素进行 Logistic 回

归分析,结果提示,PON1 突变纯合型相对于野生型及突变杂合型,脑卒中后 6 个月复发的风险增加(OR=3.876,95% CI 1.279~11.753, $P=0.017$);尚不能认为 ABCB1 突变纯合型是影响脑卒中后 6 个月复发的危险因素(表 9)。

表 9. 随访 6 个月危险因素与脑卒中复发 Logistic 回归分析

Table 9. Logistic regression analysis of risk factors and stroke recurrence after 6 months follow-up

危险因素	Wald	OR	95% CI	P
年龄>60 岁	0.608	1.526	0.528~4.410	0.435
吸烟	0.445	0.693	0.236~2.037	0.505
高血压	0.170	0.777	0.234~2.579	0.680
脑卒中病史	0.000	0.991	0.223~4.404	0.990
BMI>24 kg/m ²	0.454	0.681	0.223~2.082	0.500
ABCB1 突变纯合型	0.124	0.771	0.182~3.269	0.725
PON1 突变纯合型	5.732	3.876	1.279~11.753	0.017

3 讨论

当今,脑卒中已经成为我国无论是农村还是城市的死亡率及致残率之首,而脑卒中的诊断及长期服用药物及康复费用带来的经济负担同样沉重。我国大动脉粥样硬化型(LAA)脑卒中的发生率高,

但目前抗血小板药物基因多态性与脑卒中患者的 TOAST 分型之间关系的研究较少,本研究也未能发现 ABCB1、PON1 基因多态性在大动脉粥样硬化型与小动脉闭塞型之间存在分布差异。

轻型脑卒中也称小卒中,被定义为 NIHSS 评分小于 4 分,且 NIHSS 每一项必须是 0 或 1,意识各项必须是 0,这是脑卒中患者中症状较轻的一类。依据 CHANCE 研究结果^[2]:阿司匹林联合氯吡格雷治疗 21 天后改为单用一种抗血小板药物,能明显降低 1 年内轻型脑卒中患者的复发率,且并没有因此而增加出血的风险但因抗血小板药物的代谢受每个人基因型不同的影响,所以产生的疗效也不尽相同,目前还不清楚基于血小板功能检测及基因检测结果的抗血小板治疗是否能更有效地预防卒中后的血管事件,因此临床上行抗血小板药物基因检测具有很重要的意义。本研究对纳入的轻型脑卒中患者也采用上述治疗方案,旨在了解轻型脑卒中患者基因多态性的分布及其对短期预后的影响。

目前关于 PON1 基因与脑卒中的研究较少,而 PON1 与心肌梗死之间关系的探讨相对较多,特别是 PON1 参与调节 HDL 的能力,以影响动脉粥样硬化过程^[9-10]。梁欣等人^[11]的研究表明,对于冠状动脉支架植入术后急性冠状动脉综合征患者,PON1 突变率较高,但对氯吡格雷抵抗发生率没有明显影响。徐晓宇等人^[12]纳入了 1 254 例患者进行基因检测,PON1 Q192R 突变纯合型患者中氯吡格雷抵抗发生率与野生型患者及突变杂合型患者相比具有显著差异,并且在男性患者中,突变纯合型氯吡格雷抵抗发生率明显高于野生型。一项关于 PON1 基因突变对氯吡格雷和普拉格雷药物动力学、药效学和临床结果的影响的荟萃分析表明^[13],PON1 的基因变异与氯吡格雷的药理学或临床反应无关,与氯吡格雷治疗的心血管终末结局之间缺乏明显的相关性。因此,目前对于 PON1 基因突变对氯吡格雷抵抗发生率影响的研究结果尚不一致,对脑卒中预后的相关研究也较少。在本研究中,PON1 基因多态性与随访 6 个月脑卒中复发风险相关,突变纯合型再发 TIA 及脑卒中比例高于野生型及突变杂合型,且为脑卒中后 6 个月复发的危险因素,结合国内外研究结果,PON1 突变纯合型患者可能通过影响氯吡格雷疗效,从而影响脑卒中预后,其中机制仍需进一步研究。

ABCB1 基因多态性近年来也被发现影响抗血小板药物疗效及脑卒中复发。研究表明^[14-15],ABCB1 3435C>T 多态性可影响氯吡格雷治疗患者

的血小板反应性,从而发生氯吡格雷抵抗。Sharma 等人^[16]的研究表明,ABCB1 3435 TT 基因型患者阿司匹林耐药风险明显高于 CC 基因型患者。此外,ABCB1 多态性还影响脑卒中患者预后。Pan 等^[6]纳入了 3 010 例轻型脑卒中及 TIA 患者,结果表明氯吡格雷联合阿司匹林治疗可降低 ABCB1-154 TT 和 3435 CC 基因型患者脑卒中复发的风险(HR 0.43,95% CI 0.26~0.71),而在 ABCB1-154 TC/CC 或 3435 CT/TT 基因型患者中,这种作用则不明显。近期有研究表明^[17]急性缺血性脑卒中患者的 ABCB1 C3435T 多态性与超声心动图参数相关,TT 基因型与心脏的舒张功能和心脏肥厚有关。这提示 ABCB1 是否可能从多个方面影响脑卒中患者的预后。但本研究中未能发现 ABCB1 3435C>T 基因多态性与轻型脑卒中的复发相关,ABCB1 基因多态性是否对抗血小板药物治疗的轻型脑卒中患者的预后产生影响仍需大样本的研究证实。

新疆作为多种民族共同生活居住的区域,民族种类多样一直是本地区的特色。已有研究表明^[18-20],新疆汉族、维吾尔族、哈萨克族的 CYP2C19 基因型分布存在差异,维吾尔族携带快代谢基因的频率高于汉族,携带功能缺失基因的比例更低,基因型分布更接近于白种人。本研究发现,ABCB1 基因型在汉族、维吾尔族之间的分布存在统计学差异,维吾尔族人群中突变纯合型(TT)较多,因此进行 ABCB1 基因检测对于维吾尔族脑卒中患者抗血小板药物的选择可能具有一定意义。

研究中发现同一位患者可能同时存在不同基因多态性,因此多个基因之间的交互作用可能在脑卒中复发中起到一定作用,目前仍需进一步研究证实。本研究的局限性在于纳入 150 例轻型脑卒中患者,样本量较小,且来自同一中心,随访时间较短,仅为 3 个月及 6 个月,并不能完全代表本地区的脑卒中复发水平。

[参考文献]

- [1] Wu SM, Wu B, Liu M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 394-405.
- [2] Wang YL, Pan YE, Zhao XQ, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial One-Year outcomes [J]. *Circulation*, 2015, 132(1): 40-46.
- [3] Topcuoglu MA, Arsava EM, Ay H. Antiplatelet resistance in stroke [J]. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11(2):

- 251-263.
- [4] 孙文珊, 李军荣, 李永坤, 等. 对氧磷酶 1Q192R 和 L55M 基因多态性与缺血性卒中再发的相关性研究[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(1): 13-17.
- [5] 郭朝群, 孙建赞, 袁莉莉, 等. CYP2C19、PON1 基因多态性与脑梗死患者氯吡格雷治疗预后的相关性研究[J]. 皖南医学院学报, 2017, 36(4): 329-332.
- [6] Pan YE, Chen WQ, Wang YL, et al. Association between ABCB1 polymorphisms and outcomes of clopidogrel treatment in patients with minor stroke or transient ischemic attack secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(5): 552-560.
- [7] Wang JF, Huang XJ, Wang YW, et al. Association of ABCB1 polymorphisms with clopidogrel resistance in patients with ischemic stroke [J]. J Am Geriatr Soc, 2018, 66: S468.
- [8] 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.
- [9] Ochoa-Martínez Á, Orta-García ST, Varela-Silva JA, et al. Influence of human paraoxonase-1 polymorphism (Q192R) on serum levels of clinical biomarkers indicatives of cardiovascular diseases risk in Mexican women [J]. Biochem Genet, 2020, 58(5): 801-820.
- [10] Wang A, Li S, Zhang N, et al. Oxidized low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio predicts recurrent stroke in minor stroke or transient ischemic attack [J]. Stroke, 2018, 49(11): 2637-2642.
- [11] 梁欣, 陈世财, 夏彬彬, 等. 细胞色素 P450 2C19、PON1 及 ABCB1 基因多态性与氯吡格雷抵抗的关联分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(7): 585-588.
- [12] 徐晓宇, 石秀锦, 续茜桥, 等. 年龄与性别对氯吡格雷抗血小板疗效与 PON1 Q192R 基因多态性相关性的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(3): 146-150.
- [13] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. PON1 Q192R genetic variant and response to clopidogrel and prasugrel: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and a Meta-analysis of clinical outcomes[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41(3): 374-383.
- [14] 王召月, 王雁, 脱森, 等. ABCB1 基因 C3435T 多态性与中国汉族缺血性卒中患者抗血小板药反应性的相关性[J]. 国际脑血管病杂志, 2017, 25(12): 1096-1100.
- [15] 胡畔, 王加璐, 何志义. 北方汉族缺血性脑卒中人群 ABCB1 基因 rs1045642 多态性与氯吡格雷抵抗的相关性研究[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(11): 1019-1023.
- [16] Sharma V, Kaul S, Al-Hazzani A, et al. Association of C3435T multi drug resistance gene-1 polymorphism with aspirin resistance in ischemic stroke and its subtypes[J]. J Neurol Sci, 2012, 315(1/2): 72-76.
- [17] Wang L, Yang L, Zhang J, et al. Association of ABCB1 C3435T polymorphism with echocardiographic index among patients with atherosclerotic ischemic stroke and transient ischemic attack [J]. J Mol Neurosci, 2020, 70(9): 1445-1450.
- [18] 秦延海, 古丽扎尔·买买提明, 新·帕丽达·阿不来提. 维吾尔族, 哈萨克族, 汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(33): 4632-4634.
- [19] 余铭, 谢翔, 马依彤, 等. 新疆汉族与维吾尔族人群 CYP2C19 基因多态性分布调查[J]. 新疆医科大学学报, 2014, 37(4): 423-426.
- [20] Wang T, Zhao T, Bao S, et al. CYP2C19, PON1, and ABCB1 gene polymorphisms in Han and Uygur populations with coronary artery disease in Northwestern Xinjiang, China, From 2014 Through 2019 [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(29): e20582.
- (此文编辑 许雪梅)