

阿司匹林在缺血性脑卒中患者中的 基因多态性临床研究

Clinical study on the genetic polymorphism of aspirin in patients with ischemic stroke

贾双双, 朴颖实

(首都医科大学 附属北京同仁医院 病理科/头颈
部分子病理诊断北京市重点实验室, 北京
100730)

JIA Shuang - shuang, PIAO Ying - shi

(Department of Pathology, Beijing
Tongren Hospital Affiliated of Capital
Medical University /Beijing Key
Laboratory of Head and Neck Molecular
Diagnostic Pathology, Beijing 100730,
China)

作者简介:贾双双(1988 -),女,主管技师,
主要从事病理检测工作及药物基因
组学相关研究

通信作者:朴颖实,主任医师,硕士生导师
Tel: (010) 58533515

E - mail: piaoyingshi2013@163.com

摘要:目的 分析阿司匹林药物相关基因血小板膜糖蛋白Ⅲa 磷脂酶 A2 (GPⅢa PLA2)、血小板内皮聚集受体 1 (PEAR1)、谷胱甘肽硫转移酶 P1 (GSTP1) 和前列腺素内过氧化物合酶 1 (PTGS1) 在北京地区缺血性脑卒中患者中的基因多态性。**方法** 将本院神经内科缺血性脑卒中患者纳入为研究对象, 用荧光原位杂交测序法检测相关基因多态性。**结果** 本研究共纳入 472 例患者。阿司匹林用药相关基因总体突变率为 75.42% (356 例/472 例)。GPⅢa PLA2 分型显示, TT 型 458 例, TC 型 11 例, CC 型 3 例, 突变型 C 等位基因频率为 1.80% (17 例/944 例); PEAR1 分型显示, GG 型 187 例, GA 型 224 例, AA 型 61 例, 突变型 A 等位基因频率为 36.65% (346 例/944 例); GSTP1 分型显示, AA 型 295 例, GA 型 160 例, GG 型 17 例, 突变型 G 等位基因频率为 20.55% (194 例/944 例); PTGS1 分型显示, AA 型 50 例, 突变型 G 等位基因频率为 0。GPⅢa PLA2 TT + PEAR1 GA + GSTP1 AA 组合最多见, 为 138 例 (29.24%)。GPⅢa PLA2、PEAR1、GSTP1 基因多态性在不同性别和年龄间比较, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。北京地区缺血性脑卒中患者 GPⅢa PLA2、PEAR1、GSTP1、PTGS1 基因型和等位基因分布与枣庄、南京、上海地区比较, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。GPⅢa PLA2 和 PEAR1 的基因型和等位基因分布及 GSTP1 的等位基因分布与广东地区比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。**结论** PEAR1 基因和 GSTP1 基因是北京地区缺血性脑卒中患者阿司匹林药物相关基因中的主要突变基因, GPⅢa PLA2 基因和 PTGS1 基因突变比例低, 北京地区患者基因多态性和其他地区存在一定差异。

关键词:阿司匹林; 基因多态性; 血小板膜糖蛋白 (GP) Ⅲa 磷脂酶 A2; 血小板内皮聚集受体 1; 谷胱甘肽硫转移酶 P1; 前列腺素内过氧化物合酶 1; 缺血性脑卒中

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.03.016

中图分类号: R446.11 文献标志码: B

文章编号: 1001-6821(2026)03-0399-06

Abstract: Objective To analyze the gene polymorphism of aspirin drug-related genes platelet membrane glycoprotein Ⅲa phospholipase A2 (GP Ⅲa PLA2), platelet endothelial aggregation receptor 1 (PEAR1), glutathione S-transferase P1 (GSTP1) and prostaglandin endoperoxide synthase 1 (PTGS1) in patients with ischemic stroke in Beijing. **Methods** Patients with ischemic stroke in the neurology department of our hospital were included as research subjects, and the polymorphism of drug-related gene loci was detected by fluorescence in situ hybridization sequencing. **Results** The overall mutation rate of aspirin related genes was 75.42% (356 cases/472 cases). GP Ⅲa PLA2 typing included 458 cases TT type, 11 cases TC type and 3 cases CC

type, C allele frequency was 1.80% (17 cases/944 cases); *PEAR1* typing included 187 cases GG type, 224 cases GA type and 61 cases AA type, A allele frequency was 36.65% (346 cases/944 cases); *GSTP1* typing included 295 cases AA type, 160 cases GA type and 17 cases GG type, G allele frequency was 20.55% (194 cases/944 cases); typing of *PTGS1* included 50 cases AA type, and the frequency of G allele was 0. *GP III a PLA2* TT + *PEAR1* GA + *GSTP1* AA was the most common combination, accounting for 138 cases (29.24%). There was no statistically significant difference in gene polymorphisms of *GP III a PLA2*, *PEAR1*, *GSTP1* between different genders and ages (all $P > 0.05$). The genotype and allele distributions of *GP III a PLA2*, *PEAR1*, *GSTP1* and *PTGS1* in patients with ischemic stroke in Beijing were not statistically significantly different from those in Zaozhuang, Nanjing and Shanghai (all $P > 0.05$), while the genotype and allele distributions of *GP III a PLA2*, *PEAR1* and *GSTP1* were statistically significantly different from those in Guangdong (all $P < 0.05$). **Conclusion** *PEAR1* and *GSTP1* are the main mutations in aspirin drug-related genes in patients with ischemic stroke in Beijing. The mutation ratio of *GP III a PLA2* and *PTGS1* gene is low, and the gene polymorphism in Beijing is different from that in other regions.

Key Words: aspirin; gene polymorphism; platelet membrane glycoprotein III a phospholipase A2; platelet endothelial aggregation receptor 1; glutathione S-transferase P1; prostaglandin endoperoxide synthase 1; ischemic stroke

我国是卒中大国,每年约150万人死于脑卒中。缺血性脑卒中是最常见的脑卒中类型,约占全部脑卒中的43%~79%^[1]。血小板聚集是动脉血栓形成的关键因素,可以引起缺血性脑卒中等血栓性事件。阿司匹林为临床常用的抗血小板药物,但其药物临床效果存在差异,部分患者即使长期规律服药,仍有发生动脉血栓事件的风险,这可能与患者对阿司匹林药物的反应性降低有关,即发生阿司匹林抵抗现象^[2]。药物抵抗的相关因素众多,包括药物性因素,环境或生活方式,机体因素等^[3]。阿司匹林药物相关基因包括血小板膜糖蛋白III a 磷脂酶A2 (platelet membrane glycoprotein III a phospholipase A2, *GP III a PLA2*)、前列腺素内过氧化物合酶1 (prostaglandin endoperoxide synthase 1, *PTGS1*)、血小板内皮聚集受体1 (platelet endothelial aggregation receptor 1, *PEAR1*)、谷胱甘肽硫转移酶P1 (glutathione S-transferase P1, *GSTP1*)等。研究表明,基因多态性存在一定地域差异^[4],本研究旨在通过分析北京地区缺血性脑卒中患者阿司匹林用药相关基因 *GP III a PLA2*、*PEAR1*、*GSTP1*、*PTGS1* 的基因多态性,从而为该地区临床医生使用阿司匹林抗血小板治疗提供参考。

材料、对象与方法

1 研究对象

2023年6月至2024年10月以我院神经内科缺血性脑卒中患者为纳入研究对象。本研究经首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会批准(伦理批号:TREC2024-KY202)。

诊断与入选标准 ①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[5]中关于缺血性脑卒中的诊断标准;②进行阿司匹林药物相关基因 *GP III a PLA2*、*PEAR1*、*GSTP1* 的检测;③中国籍患者。

排除标准 ①有心源性缺血性脑卒中者;②有阿司匹林过敏者;③未进行阿司匹林药物相关基因检测者。

2 药品、试剂与仪器

阿司匹林肠溶片,规格:每片100 mg,批号:BJ87923,批准文号:国药准字HJ20160685,德国拜耳医药保健有限公司生产;阿司匹林药物相关基因检测试剂盒,北京华夏时代基因科技发展有限公司生产。

微量荧光检测仪,陕西西安天隆科技有限公司产品。

3 观察指标

基因多态性 于早晨7点,抽取患者静脉血5 mL置于EDTA抗凝管中。将血液样本200 μ L加入 NH_4Cl 预处理液1 mL中,EP管上下颠倒混匀10次,室温静置5 min。以3 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心5 min,将上层透明红色液体吸取干净,留下管底白细胞沉淀。加入 NH_4Cl 预处理液1 mL重悬白细胞团,再次以3 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心5 min,将上层透明红色液体吸取干净,留下管底白细胞沉淀。向白细胞沉淀中加入核酸纯化试剂30 μ L,反复吹打混匀。取混合液2 μ L用微量荧光检测仪进行荧光原位杂交测序,对 *GP III a PLA2*、*PEAR1*、*GSTP1*、*PTGS1* 基因进行多态性检测。

4 统计学处理

用SPSS 21.0统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。对研究对象Hardy-Weinberg遗传平衡($H-W$ 平衡)的符合程度进行 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选 623 例,根据纳排标准,最终纳入 472 例,平均年龄为 (63.29 ± 12.62) 岁,其中男性 309 例(69.78%),女性 163 例(30.22%)。

2 基因多态性分析

2.1 基因突变比例

阿司匹林用药相关基因检测的 4 个位点分别为 *GPⅢa PLA2*、*PEAR1*、*GSTP1*、*PTGS1*。除 *PTGS1* 基因的 G 等位基因频率为 0,无法计算 χ^2 值,其余 *GPⅢa PLA2*、*PEAR1*、*GSTP1* 基因型频率未显著偏离 Hardy - Weinberg 平衡,见表 1。4 个基因位点均未发生突变的为 24.58% (116 例/472 例),突变率为 75.42% (356 例/472 例)。其中 1 个基因位点发生突变的有 238 例(50.42%);2 个基因位点发生突变的有 117 例(24.79%);3 个基因位点发生突变的有 1 例(0.21%);未检测出 4 个位点均突变的病例。

表 1 血小板膜糖蛋白Ⅲa 磷脂酶 A2 (*GPⅢa PLA2*)、血小板内皮聚集受体 1 (*PEAR1*)、谷胱甘肽硫转移酶 P1 (*GSTP1*)、前列腺素内过氧化物合酶 1 (*PTGS1*) 基因分布频率

Table 1 The distribution frequencies of platelet membrane glycoprotein Ⅲa phospholipase A2 (*GPⅢa PLA2*), platelet endothelial aggregation receptor 1 (*PEAR1*), glutathione S - transferase P1 (*GSTP1*) and prostaglandin endoperoxide synthase 1 (*PTGS1*) genes

Gene	n (%)	χ^2	P
<i>GPⅢa PLA2</i> (n = 472)		2.97	0.25
Genotype TT	458 (97.03)		
Genotype TC	11 (2.33)		
Genotype CC	3 (0.64)		
Allele T	927 (98.20)		
Allele C	17 (1.80)		
<i>PEAR1</i> (n = 472)		0.01	0.92
Genotype GG	187 (36.92)		
Genotype GA	224 (47.46)		
Genotype AA	61 (12.92)		
Allele G	598 (63.35)		
Allele A	346 (36.65)		
<i>GSTP1</i> (n = 472)		0.19	0.66
Genotype AA	295 (62.50)		
Genotype AG	160 (33.90)		
Genotype GG	17 (3.60)		
Allele A	750 (79.45)		
Allele G	194 (20.55)		
<i>PTGS1</i> (n = 50)		-	-
Genotype AA	50 (100)		
Genotype AG	0		
Genotype GG	0		
Allele A	100		
Allele G	0		

2.2 基因型

PTGS1 基因共检测 50 例,均未发生突变。*PEAR1* 为突变最多的基因,*GSTP1* 次之。*GPⅢa PLA2* TT + *PEAR1* GA + *GSTP1* AA 组合为 138 例,占比最高 (29.24%)。*GPⅢa PLA2* TT + *PEAR1* GG + *GSTP1* AA 组合次之,为 116 例,占比 24.58%,见表 2。

GPⅢa PLA2 基因分型:TT 型 458 例,TC 型 11 例,CC 型 3 例,突变型 C 等位基因频率为 1.80% (17 例/944 例);*PEAR1* 基因分型:GG 型 187 例,GA 型 224 例,AA 型 61 例,突变型 A 等位基因频率为 36.65% (346 例/944 例);*GSTP1* 基因分型:AA 型 295 例,GA 型 160 例,GG 型 17 例,突变型 G 等位基因频率为 20.55% (194 例/944 例);*PTGS1* 基因分型:AA 型 50 例,突变型 G 等位基因频率为 0,见表 1。

2.3 不同性别间阿司匹林药物相关基因分布情况

本研究对男性和女性缺血性脑卒中患者阿司匹林药物相关基因 *GPⅢa PLA2*、*PEAR1*、*GSTP1* 分别进行分析显示,在不同性别间各基因型和等位基因的分布频率在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),见表 3 和表 4。

2.4 不同年龄间阿司匹林药物相关基因分布情况

将患者按年龄分为小于等于 60 岁和大于 60 岁 2 组进行阿司匹林药物相关基因分布情况的比较。结果表明,不同年龄段患者间各基因型和等位基因的分布频率在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),见表 3 和表 4。

2.5 不同地区阿司匹林药物相关基因分布比较

进一步将北京地区 *GPⅢa PLA2*、*PEAR1*、*GSTP1*、*PTGS1* 基因分布和其他地区^[6-9] 进行比较。结果表明,北京地区 *GPⅢa PLA2*、*PEAR1*、*GSTP1*、*PTGS1* 等位基因分布与文献报道的枣庄、南京、上海地区在统

表 2 *GPⅢa PLA2*、*PEAR1*、*GSTP1* 三位点基因型组合

Table 2 The genotype combinations of *GPⅢa PLA2*, *PEAR1* and *GSTP1* loci

Genotype	n (%)
<i>GPⅢa PLA2</i> TT + <i>PEAR1</i> GA + <i>GSTP1</i> AA	138 (29.24)
<i>GPⅢa PLA2</i> TT + <i>PEAR1</i> GG + <i>GSTP1</i> AA	116 (24.58)
<i>GPⅢa PLA2</i> TT + <i>PEAR1</i> GA + <i>GSTP1</i> AG	71 (15.04)
<i>GPⅢa PLA2</i> TT + <i>PEAR1</i> GG + <i>GSTP1</i> AG	61 (12.92)
<i>GPⅢa PLA2</i> TT + <i>PEAR1</i> AA + <i>GSTP1</i> AA	33 (6.99)
<i>GPⅢa PLA2</i> TT + <i>PEAR1</i> AA + <i>GSTP1</i> AG	22 (4.66)
<i>GPⅢa PLA2</i> TT + <i>PEAR1</i> GA + <i>GSTP1</i> GG	13 (2.75)
<i>GPⅢa PLA2</i> TC + <i>PEAR1</i> GA + <i>GSTP1</i> AA	5 (1.06)
<i>GPⅢa PLA2</i> TC + <i>PEAR1</i> GG + <i>GSTP1</i> AA	3 (0.64)
<i>GPⅢa PLA2</i> TT + <i>PEAR1</i> AA + <i>GSTP1</i> GG	3 (0.64)
<i>GPⅢa PLA2</i> TT + <i>PEAR1</i> GG + <i>GSTP1</i> GG	3 (0.64)
<i>GPⅢa PLA2</i> TC + <i>PEAR1</i> GG + <i>GSTP1</i> AG	2 (0.42)
<i>GPⅢa PLA2</i> CC + <i>PEAR1</i> GG + <i>GSTP1</i> GA	1 (0.21)
<i>GPⅢa PLA2</i> TC + <i>PEAR1</i> AA + <i>GSTP1</i> AG	1 (0.21)

计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。*GP III a* 的等位基因分布和广东地区在统计学上差异均有统
PLA2 和 *PEAR1* 的基因型和等位基因分布及 *GSTP1* 计学意义(均 $P < 0.05$),见表 5。

表 3 *GP III a PLA2*、*PEAR1*、*GSTP1*、*PTGS1* 基因型在不同性别和年龄间的分布

Table 3 The distribution of *GP III a PLA2*, *PEAR1*, *GSTP1* and *PTGS1* genotypes among different genders and ages

Gene	Gender(<i>n</i> , %)		χ^2	Age(<i>n</i> , %)		χ^2
	Male	Female		≤60 years	>60 years	
<i>GP III a PLA2</i>			0.60			1.58
Genotype TT	301(63.77)	157(33.26)		168(35.59)	290(61.44)	
Genotype CC	2(0.42)	1(0.21)		2(0.42)	1(0.21)	
Genotype TC	6(1.27)	5(1.06)		3(0.64)	8(1.69)	
<i>PEAR1</i>			0.72			2.71
Genotype GG	119(25.21)	68(14.41)		74(15.68)	113(23.94)	
Genotype AA	39(8.26)	22(4.66)		17(3.60)	44(9.32)	
Genotype GA	151(31.99)	73(14.83)		82(17.37)	142(30.08)	
<i>GSTP1</i>			2.18			1.93
Genotype AA	191(40.67)	104(22.03)		115(24.36)	180(38.14)	
Genotype GG	14(2.97)	3(0.64)		5(1.06)	12(2.54)	
Genotype AG	104(22.03)	56(11.86)		53(11.23)	107(22.67)	
<i>PTGS1</i>			—			—
Genotype AA	33(66.00)	17(34.00)		19(38.00)	31(62.00)	
Genotype GG	0(0)	0(0)		0(0)	0(0)	
Genotype AG	0(0)	0(0)		0(0)	0(0)	

表 4 *GP III a PLA2*、*PEAR1*、*GSTP1*、*PTGS1* 等位基因在不同性别和年龄间的分布

Table 4 The distribution of *GP III a PLA2*, *PEAR1*, *GSTP1* and *PTGS1* alleles among different genders and ages

Gene	Gender(<i>n</i> , %)		χ^2	Age(<i>n</i> , %)		χ^2
	Male	Female		≤60 years	>60 years	
<i>GP III a PLA2</i>			0.34			0.15
Allele T	608(64.41)	319(33.79)		339(35.91)	588(62.29)	
Allele C	10(1.06)	7(0.74)		7(0.74)	10(1.06)	
<i>PEAR1</i>			0.13			2.30
Allele G	389(41.21)	209(22.14)		230(24.36)	368(38.98)	
Allele A	229(24.26)	117(12.39)		116(12.29)	230(24.36)	
<i>GSTP1</i>			0.61			1.84
Allele A	486(51.48)	264(27.97)		283(29.98)	467(49.47)	
Allele G	132(13.98)	62(6.57)		63(6.67)	131(13.88)	
<i>PTGS1</i>			—			—
Allele A	66(66.00)	34(34.00)		38(66.00)	62(34.00)	
Allele G	0(0)	0(0)		0(0)	0(0)	

表 5 不同地区 *GP III a PLA2*、*PEAR1*、*GSTP1*、*PTGS1* 基因型及等位基因分布比较

Table 5 Comparison of genotype and allele distribution of *GP III a PLA2*, *PEAR1*, *GSTP1* and *PTGS1* genes in different regions

Gene	Region(<i>n</i> , %)				
	Beijing	Zaozhuang	Nanjing	Shanghai	Guangdong
<i>GP III a PLA2</i>					
Genotype TT	458(97.03)		157(98.74)	80(96.39)	2963(99.26)
Genotype CC	3(0.64)		2(1.26)	0(0)	1(0.03)
Genotype TC	11(2.33)		0(0)	3(3.61)	21(0.40)
χ^2			4.32	0.99	24.63*
Allele T	927(98.20)		314(98.74)	163(98.19)	5947(99.61)
Allele C	17(1.80)		4(1.26)	3(1.81)	23(0.39)
χ^2			0.43	0.00	28.40*
<i>PEAR1</i>					
Genotype GG	187(36.92)	259(38.37)		32(38.55)	972(32.56)
Genotype AA	61(12.92)	90(13.33)		14(16.87)	527(17.65)

续表 5 (Continued tablet 5)

Gene	Region(n, %)				
	Beijing	Zaozhuang	Nanjing	Shanghai	Guangdong
Genotype GA	224 (47. 46)	326 (48. 30)		37 (44. 58)	1486 (49. 78)
χ^2		0. 19		0. 96	11. 86 *
Allele G	598 (63. 35)	844 (62. 52)		101 (60. 84)	3430 (57. 45)
Allele A	346 (36. 65)	506 (37. 48)		65 (39. 16)	2540 (42. 55)
χ^2		1. 64		0. 38	11. 62 *
GSTP1					
Genotype AA	295 (62. 29)			49 (59. 04)	2031 (68. 04)
Genotype GG	17 (3. 60)			8 (9. 64)	92 (3. 08)
Genotype AG	160 (33. 90)			26 (31. 33)	862 (28. 88)
χ^2				5. 99	5. 68
Allele A	750 (79. 45)			124 (74. 70)	4924 (82. 48)
Allele G	194 (20. 55)			42 (25. 30)	1046 (17. 52)
χ^2				1. 90	5. 08 *
PTGS1					
Genotype AA	50 (100. 00)	674 (99. 85)	159 (100. 00)	83 (100)	2982 (99. 90)
Genotype GG	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)
Genotype AG	0 (0)	1 (0. 15)	0 (0)	0	3 (0. 10)
χ^2		0. 07	—	—	0. 05
Allele A	100 (100. 00)	1349 (99. 93)	318 (100. 00)	166 (0)	5967 (99. 95)
Allele G	0 (0)	1 (0. 07)	0 (0)	0 (0)	3 (0. 05)
χ^2		0. 07	—	—	0. 05

Compared with Beijing group, * $P < 0.05$.

讨 论

缺血性脑卒中是脑血管病中的常见类型,阿司匹林作为临床常用抗血小板药物被广泛用于缺血性脑卒中的抗血小板治疗中,但阿司匹林抵抗发生率约为 5.5% ~ 60%,基因多态性在阿司匹林抵抗中起着重要作用。

目前 *GPⅢa PLA2* 基因在冠心病人群中研究较多,缺血性脑卒中中研究较少。本研究中 *GPⅢa PLA2* 突变型 C 等位基因频率为 1.81%,突变率与文献报道比较一致^[10]。不过关于 *GPⅢa PLA2* 与阿司匹林抵抗的关系仍需进一步研究,有研究证明携带突变型基因的患者经皮冠状动脉介入治疗术后发生冠状动脉支架血栓的风险增加。但也有部分研究得出不同结论,*GPⅢa PLA1/A2* 的基因多态性与不良临床结局无显著关联^[3, 11-12]。本研究后续将进一步积累数据并跟踪分析 *GPⅢa PLA2* 基因多态性与阿司匹林抵抗的相关性。

研究表明,接受冠状动脉支架手术的 *PEAR1* 基因 AA 突变型患者短期主要不良心血管事件风险增加约 3 倍^[3],携带突变型等位基因的患者发生不稳定型心绞痛的风险升高^[13]。*PEAR1* 基因纯合突变还是缺血性脑卒中复发的危险因素^[14-16],另有研究表明

PEAR1 基因突变率 in 高血压和肝功能异常患者中在统计学上差异有统计学意义^[17]。本研究中,*PEAR1* 突变频率显著高于另外三种基因,提示 *PEAR1* 基因多态性可能是北京地区缺血性脑卒中患者服用阿司匹林时影响血小板反应性的关键遗传因素。

血液 *GSTP1* 蛋白浓度在脑卒中发生后至 3 h 内升高,6 h 后趋于正常水平。*GSTP1* 基因突变型为缺血性脑卒中复发的独立危险因素^[18]。*GSTP1* 基因突变还可能与肠道出血有关,检测出 G 基因类型患者在使用阿司匹林时应密切关注消化道出血风险。

PTGS1 基因突变增加血栓不良事件的发生风险^[19],加大急性缺血性脑卒中患者阿司匹林抵抗风险^[20]。研究表明,根据 *PTGS1* 基因、*GPⅢa PLA2* 基因联合氯吡格雷相关基因多态性检测结果指导用药的缺血性脑卒中患者,14 天和 12 个月内不良出血事件的发生率均低于对照组^[21-23]。根据临床检测结果,*PTGS1* 基因多态性存在明显地域差异。本研究所有患者均无突变,和李六水等^[24]的报道一致。另有文献报道枣庄地区 *PTGS1* 基因突变频率为 0.15%^[6],江苏地区为 25.87%^[25],山西地区为 18.50%^[20]。值得注意的是,也有研究者认为,*PTGS1* 基因多态性对阿司匹林临床效果及用药安全性无明显影响^[26],与缺血性脑卒中复发无相关性^[25]。鉴于北京地区 *PTGS1* 基因突变发生率低,且与阿司匹林的

抗血小板功能相关性存在一定争议,临床医生可以权衡考虑是否检测 *PTGS1* 基因多态性。

本研究中,*GPⅢa PLA2*、*PEAR1*、*GSTP1* 的基因多态性分布在不同性别和年龄间在统计学上差异均无统计学意义,和部分报道一致^[9, 27],但有研究显示,广东地区 *GSTP1* 年龄小于 60 岁组携带突变型 G 等位基因的比例增加^[9]。地域比较显示,北京地区与枣庄、南京、上海等地的基因分布相似,但与广东地区存在差异,造成这些结果存在差异的原因可能与当地独特的遗传背景或环境暴露有关。

本研究提示:*PEAR1* 基因和 *GSTP1* 基因是北京地区缺血性脑卒中患者阿司匹林药物相关基因中的主要突变基因,*GPⅢa PLA2* 基因和 *PTGS1* 基因突变比例低。本研究一定程度上补充了北京地区缺血性脑卒中患者阿司匹林药物基因组学的遗传学研究,但本研究存在一定局限性,单中心研究可能存在选择偏倚,同时,本研究未进行基因多态性与临床结局的关联性分析和基因间交互作用的研究。在后续研究中将进一步开展多中心研究、结合临床结局(如再发卒中、出血事件、血小板抑制率)进行验证等工作,以进一步确认其指导用药的价值。

参考文献:

- [1] 李海雁,曾洪波,王瑜,等. *CYP2C19* rs4244285 位点、rs4986893 位点、rs12248560 位点基因多态性与急性脑梗死氯吡格雷抵抗的关系[J]. 脑与神经疾病杂志, 2025, 33(3): 163—169.
- [2] 吴诗颖,严大鹏,钟晓岚,等. 阿司匹林抵抗相关的基因多态性与血小板反应性的研究进展[J]. 中国医药科学, 2022, 12(22): 50—53.
- [3] 戴亨纷,郑彩云,刘云春. 阿司匹林相关基因的研究及临床应用进展[J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(10): 1282—1285.
- [4] 安向阳,王颖,时传申,等. 泰安地区冠心病患者 *CYP2C19*、*ABCB1*、*PON1* 基因型分布与氯吡格雷抵抗风险的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(3): 235—242.
- [5] 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.
- [6] 李书谊,肖彤,纪坤,等. 枣庄地区阿司匹林和氯吡格雷的基因多态性分布分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(12): 2097—2100.
- [7] 徐建东,易娟娟,吴婉静,等. 基于药物基因位点检测的华法林、氯吡格雷、阿司匹林用药分析[J]. 中国药业, 2021, 30(21): 106—110.
- [8] 刘磊磊,叶民,丁新生. 氯吡格雷、阿司匹林药物相关基因多态性的临床分析[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(6): 414—417.
- [9] 管文华,吕琳,陈晴,等. 广东地区汉族人群 *GPⅢa*、*PEAR1*、*PTGS1* 和 *GSTP1* 基因多态性分析及相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(5): 742—745.
- [10] 石秀锦,胡志旭,彭文星,等. *GPⅢa PLA2*、*PEAR1*、*PTGS1* 基因多态性与阿司匹林临床抗血栓疗效关联性研究[J]. 中国药物应用与监测, 2018, 15(1): 1—4.
- [11] 李婷,唐棠,初亚男. 阿司匹林抵抗与基因多态性的研究进展[J]. 东南国防医药, 2019, 21(2): 171—175.
- [12] 周玉玲,高彩红,严进华,等. 阿司匹林抵抗与基因多态性关系研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(8): 766—768.
- [13] 周沛,聂小燕,孙宇彤,等. *PEAR1* 基因多态性对冠心病患者预后的影响[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2022, 30(2): 113—118.
- [14] 张云芳,聂晓改,吉永,等. *PEAR1* 基因多态性与缺血性脑卒中复发易感性的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(7): 776—779.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 李燕华,李丛元,李翠红,等. 云南汉族脑血管病患者阿司匹林与氯吡格雷代谢相关基因分布特点[J]. 华南预防医学, 2024, 50(12): 1166—1169.
- [18] 桑坤琳,唐婕,王玲玲. *PEAR1*、*GSTP1* 基因型与脑梗死预后的相关性分析[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2023, 24(2): 206—211.
- [19] 王嘉晶,况杰,涂江龙,等. 氯吡格雷联合阿司匹林精准用药与脑卒中患者短期预后的关系[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(13): 1737—1741.
- [20] 许海宁,秦润祥,李俊飞,等. *PTGS1* 基因多态性与急性脑梗死患者阿司匹林抗血栓疗效的相关性[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(6): 646—650.
- [21] 张楠楠,李佳慧,李小杰,等. 基因多态性检测对指导缺血性脑卒中患者阿司匹林和氯吡格雷应用的临床意义[J]. 河北医药, 2023, 45(13): 1988—1990.
- [22] 刘少波,黄灿,钟婉平,等. 药物基因多态性检测在脑梗死患者抗血小板治疗中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(10): 79—83.
- [23] 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.
- [24] 李六水,成华,刘宪军. 汉族脑梗死患者阿司匹林抵抗基因单核苷酸多态性的分布特征[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(7): 1648—1653.
- [25] 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.
- [26] 肖飞,汪亚南,李萌,等. 基因多态性对阿司匹林血小板抑制率和用药安全性的影响[J]. 中国医药, 2022, 17(11): 1707—1711.
- [27] 冯淳,姚杨,甄拴平,等. *GP1BA*、*PTGS1*、*LTC4S*、*ITGB3* 基因多态性检测指导阿司匹林使用[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(7): 929—933.

(本文编辑:马凌云 收稿日期 2025-05-20)