

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

李六水, 成华, 刘宪军*

首都医科大学附属北京潞河医院 临床药学中心, 北京 101149

摘要: 目的 研究汉族脑梗死患者人群中阿司匹林抵抗相关基因重要位点单核苷酸多态性 (SNPs) 的分布频率, 并将其分布与在其他人群中的分布进行比较。方法 选取 475 例汉族脑梗死患者为研究对象, 采用荧光染色原位杂交技术检测 *GP IIIa PLA2* (rs5918)、*PEAR1* (rs12041331) 和 *PTGSI* (rs10306114) 3 个位点的基因型, 统计分析相关位点基因型和等位基因分布频率, 并与相关数据库收录的其他人群进行比较。结果 在汉族脑梗死患者人群中 *GP IIIa PLA2* (rs5918) 位点上存在 2 种基因型, 为 TT (98.74%) 和 TC (1.26%), 其中 T、C 等位基因频率分别为 99.37%、0.63%; *PTGSI* (rs10306114) 位点上仅存在 1 种基因型, 即 AA (100%); *PEAR1* (rs12041331) 位点上 GG、GA、AA 3 种基因型均存在, 分别占 42.32%、43.79%、13.89%。结论 在汉族脑梗死患者人群中, 阿司匹林抵抗相关的 *GP IIIa PLA2* (rs5918) 和 *PTGSI* (rs10306114) 位点上突变情况极少, 均以野生型纯合子为主, 而 *PEAR1* (rs12041331) 位点上突变多见。

关键词: 阿司匹林抵抗; 脑梗死; 单核苷酸多态性; 位点; 等位基因分布频率

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)07-1648-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.014

Distribution characteristics of single nucleotide polymorphisms of aspirin resistance gene in Han patients with cerebral infarction

LI Liu-shui, CHENG Hua, LIU Xian-jun

Clinical Pharmacy Center, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China

Abstract: Objective To investigate the distribution frequency of single nucleotide polymorphisms (SNPs) at important sites of aspirin resistance related genes in the Han population with cerebral infarction, and to compare these polymorphisms with those in other populations. **Methods** 475 Han patients with cerebral infarction were selected as the study subjects. The genotypes of *GP IIIa PLA2* (rs5918), *PEAR1* (rs12041331), and *PTGSI* (rs10306114) were detected by fluorescence staining *in situ* hybridization method. The distribution frequencies of genotypes and alleles of related loci were analyzed statistically, and compared with other populations included in the relevant database. **Results** Two genotypes, TT (98.74%) and TC (1.26%), were found in *GP IIIa PLA2* (rs5918) locus in Han patients with cerebral infarction, and the frequencies of T and C alleles were 99.37% and 0.63%, respectively. There was only one genotype at *PTGSI* (rs10306114), namely AA (100%). GG, GA, and AA genotypes were present at *PEAR1* (rs12041331) locus, accounting for 42.32%, 43.79%, and 13.89%, respectively. **Conclusion** In the Han population with cerebral infarction, mutations in the *GP IIIa PLA2* (rs5918) and *PTGSI* (rs10306114) loci associated with aspirin resistance are rare, with wild-type homozygotes predominating, while mutations in the *PEAR1* (rs12041331) locus are common.

Key words: aspirin resistance; cerebral infarction; single nucleotide polymorphism; allele; distribution frequencies of genotype

脑梗死又称缺血性卒中, 是指脑血管堵塞或严重狭窄, 使脑组织血流灌注降低, 进而缺血、缺氧, 导致脑血管供血区脑组织死亡的一类脑血管疾病,

具有高发病率、高致死率、高致残率等特点, 给患者、家庭和社会带来沉重负担^[1]。阿司匹林既是脑梗死急性期抗血小板治疗的重要药物, 又是脑梗死二

收稿日期: 2023-03-23

基金项目: 首都临床特色应用研究项目 (Z181100001718144); 北京市通州区科技计划基金资助项目 (KJ2017CX036-06)

作者简介: 李六水, 男, 主管药师, 硕士, 研究方向为药物基因检测、临床药学。E-mail: lls019@126.com

*通信作者: 刘宪军, 主任药师, 硕士研究生导师, 研究方向为临床药学与临床药理学。E-mail: 13910228100@163.com

级预防的首选药物^[2]。在临床实践中观察到,部分患者在服用阿司匹林期间仍会发生脑血管事件,部分学者使用“阿司匹林抵抗”这一术语来描述或定义这一现象。阿司匹林抵抗显著增加了脑梗死复发和其他脑血管事件发生的风险^[3],但阿司匹林抵抗发生的机制目前尚不清楚。研究表明,基因多态性是导致阿司匹林抵抗的重要因素^[4]。*GP IIIa PLA2*、*PEAR1*、*PTGSI*等基因多态性对阿司匹林抗血小板作用正常发挥具有重要影响^[5]。本研究对*GP IIIa PLA2*、*PEAR1*、*PTGSI*基因中与阿司匹林抵抗密切相关的3个单核苷酸多态性(SNPs)在汉族脑梗死患者中的分布特征进行调查,以期深入探讨这些SNPs对阿司匹林药效学、药动学、不良反应和阿司匹林抵抗的具体机制提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2016年1月—2022年12月首都医科大学附属北京潞河医院收治的475例脑梗死患者,其中男性352例,女性123例;年龄33~100岁,平均(68.13±11.65)岁。

纳入标准:(1)符合脑梗死的诊断标准^[6];(2)汉族;(3)已完成*GP IIIa PLA2*(rs5918)、*PEAR1*(rs12041331)和*PTGSI*(rs10306114)3个SNPs检测;(4)病历资料完整。

排除标准:(1)不符合脑梗死诊断标准,或疑似脑梗死但未确诊;(2)非汉族;(3)未完成*GP IIIa PLA2*(rs5918)、*PEAR1*(rs12041331)和*PTGSI*(rs10306114)3个SNPs检测,或仅完成其中的1~2个SNPs检测;(4)病历资料不完整。

1.2 SNPs测定

SNPs采用荧光染色原位杂交的方法进行测定。先用一次性真空抗凝采血管(EDTA抗凝,紫帽管)采集患者外周静脉血标本2~3 mL,轻摇采血管,充分混匀,使血样与抗凝剂充分混匀;取150 μL血样,加入1 mL红细胞裂解液,充分混匀,静置10 min;3 000 r/min离心10 min,弃上清;加入50 μL核酸纯化试剂(北京华夏时代基因科技发展有限公司),充分混匀;分别取1.5 μL混悬液至对应位点的测序反应通用试剂管(北京华夏时代基因科技发展有限公司)中,充分混匀,置于TL988A双通道实时荧光定量聚合酶链反应仪(西安天隆科技有限公司)中的相应位置,打开计算机Microseq微测序程序,设定参数,检测*GP IIIa PLA2*(rs5918)、

PEAR1(rs12041331)和*PTGSI*(rs10306114)3个位点SNPs。

1.3 样本的群体代表性检验

运用Hardy-Weinberg遗传平衡定律检验样本的群体代表性^[7]。对所选取的脑梗死患者人群的*PEAR1*(rs12041331)位点的基因型分布进行遗传平衡检验,以判断该样本群体对汉族脑梗死患者群体是否具有良好的代表性。

1.4 基因型频率的计算

分别根据*GP IIIa PLA2*(rs5918)、*PEAR1*(rs12041331)和*PTGSI*(rs10306114)3个位点SNPs的检测结果,将所选取的汉族脑梗死患者个体归为野生型纯合子、突变型杂合子或突变型纯合子。某基因型频率=该基因型个体的数量/样本总数,如*PEAR1*(rs12041331)位点上,野生型纯合子基因型频率的计算方法为:野生型纯合子个体的数量/样本总数,突变型杂合子、突变型纯合子基因型频率的计算方法与之类似;*GP IIIa PLA2*(rs5918)和*PTGSI*(rs10306114)2个位点上野生型纯合子、突变型杂合子和突变型纯合子基因型频率的计算方法与*PEAR1*(rs12041331)位点也相同。

1.5 等位基因频率的计算

依照Hardy-Weinberg遗传平衡定律^[7],若某个基因位点上只存在等位基因A、B,则A等位基因频率 $P(A) = (AA \text{ 型纯合子基因型样本数} \times 2 + AB \text{ 型杂合子基因型样本数} \times 1) / (\text{样本总数} \times 2)$;B等位基因频率 $P(B) = (BB \text{ 型纯合子基因型样本数} \times 2 + AB \text{ 型杂合子基因型样本数} \times 1) / (\text{样本总数} \times 2)$,或 $P(B) = 100\% - P(A)$ 。

将本研究中汉族脑梗死患者样本中*GP IIIa PLA2*(rs5918)、*PEAR1*(rs12041331)和*PTGSI*(rs10306114)3个位点上所存在的等位基因频率与PharmGKB Aggregated、1000 Genomes(<https://www.pharmgkb.org/>)等数据库中收录的其他人群中相应等位基因频率进行比较。

1.6 统计学处理

使用SPSS 20.0软件对本研究中的数据进行分析。计数资料用例数(百分数)表示,不同人群之间基因型频率和等位基因频率分布的差异性比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。

2 结果

2.1 样本的群体代表性检验结果

本研究中*GP IIIa PLA2*(rs5918)和*PTGSI*

(rs10306114) 2 个基因位点上均出现了基因型的实际频数为 0 的情况, 故根据 *PEAR1* (rs12041331) 位点基因型的检测数据进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验。对本研究中 475 例汉族脑梗死患者 *PEAR1* (rs12041331) 位点基因型的检测数据进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验, 该位点中 3 种基因型, 即 GG、AG 和 AA 分布的实际频数与理论频数基本一致 ($\chi^2=0.53, P=0.77>0.05$), 说明该样本对汉族脑梗死患者人群具有良好的代表性, 见表 1。

2.2 各基因型的计数和频率

本研究中 *GP IIIa PLA2* (rs5918)、*PEAR1* (rs12041331) 和 *PTGSI* (rs10306114) 3 个位点上基因型的计数与频率见表 2。其中 *GP IIIa PLA2* (rs5918) 位点上野生型纯合子 (TT) 占近 99%, 突变型杂合子 (TC) 所占的比例很低, 未检测到突变型纯合子 (CC); *PEAR1* (rs12041331) 位点上基因型变异程度较大, 其中野生型纯合子 (GG) 和突变型杂合子 (GA) 所占比例均超过 40%, 而突变型纯合子 (AA) 较少; *PTGSI* (rs10306114) 位点上全部为野生型纯合

子 (AA), 未见突变型杂合子 (AG)、突变型纯合子 (GG)。

2.3 各位点上的等位基因频率

本研究中 *GP IIIa PLA2* (rs5918)、*PEAR1* (rs12041331) 和 *PTGSI* (rs10306114) 3 个位点上的各等位基因频率见表 3。其中 *GP IIIa PLA2* (rs5918) 位点上, T 等位基因频率超过 99%, C 等位基因频率不足 1%; *PEAR1* (rs12041331) 位点上, G、A 等位基因分别占 64%、36%; *PTGSI* (rs10306114) 位点上全部为 A 等位基因, 未见 G 等位基因。

表 1 *PEAR1* (rs12041331) 位点基因型的遗传平衡检验
Table 1 Genetic balance test of genotype at *PEAR1* (rs12041331) locus

基因型	实际频数/例	理论频数/例
GG	201	195.84
GA	208	218.32
AA	66	60.84

表 2 检测位点的基因型计数和频率

Table 2 Genotype count and frequency of gene locus

基因位点 (SNPs)	野生型纯合子 (n/例, 频率/%)	突变型杂合子 (n/例, 频率/%)	突变型纯合子 (n/例, 频率/%)
<i>GP IIIa PLA2</i> (rs5918)	TT (469, 98.74)	TC (6, 1.26)	CC (0, 0)
<i>PEAR1</i> (rs12041331)	GG (201, 42.32)	GA (208, 43.79)	AA (66, 13.89)
<i>PTGSI</i> (rs10306114)	AA (475, 100.00)	AG (0, 0)	GG (0, 0)

表 3 各位点上的等位基因频率

Table 3 Allele frequency of gene locus

基因位点 (SNPs)	等位基因	频率/%
<i>GP IIIa PLA2</i> (rs5918)	T	99.37
	C	0.63
<i>PEAR1</i> (rs12041331)	G	64.21
	A	35.79
<i>PTGSI</i> (rs10306114)	A	100.00
	G	0

2.4 其他人群中相关等位基因频率

将所调查的其他人群中 *GP IIIa PLA2* (rs5918)、*PEAR1* (rs12041331) 和 *PTGSI* (rs10306114) 3 个位点上的等位基因的分布情况进行汇总, 见表 4。T 等位基因在 *GP IIIa PLA2* (rs5918) 位点上的频率在不同人群中均较高, 其中在西双版纳傣族人群中为

100%, 在北京汉族和越南京族人群中也接近 100%, 在孟加拉、英格兰和苏格兰、哥伦比亚麦德林以及巴巴多斯加勒比人群中均超过 86%; 所调查人群中 A 等位基因在 *PTGSI* (rs10306114) 位点上的频率也较高, 其中北京汉族、西双版纳傣族和越南京族人群中均为 100%, 在孟加拉、英格兰和苏格兰以及哥伦比亚麦德林人群中均超过 90%; G 等位基因在 *PEAR1* (rs12041331) 位点上的频率在不同人群中分布的差异性较大, 如在越南京族人群中为 44%, 而在英格兰和苏格兰人群中接近 94%。

2.5 相关等位基因的分布差异性

本研究中, *GP IIIa PLA2* (rs5918)、*PEAR1* (rs12041331) 和 *PTGSI* (rs10306114) 3 个位点上各等位基因在汉族脑梗死患者人群中的分布情况与所调查的其他人群进行差异性比较见表 5。*GP IIIa PLA2* (rs5918) 位点上, 汉族脑梗死患者人群中 T 等

表 4 其他人群中相关等位基因频率

Table 4 Frequency of related alleles in other populations

基因位点 (SNPs)	等位基因	不同人群的等位基因频率/%						
		CHB (n=103)	CDX (n=93)	KHV (n=99)	BEB (n=86)	GBR (n=91)	CLM (n=94)	ACB (n=96)
<i>GP3IIa PLA2</i> (rs5918)	T	99.03	100.00	97.98	88.95	86.81	89.36	89.06
<i>PEAR1</i> (rs12041331)	G	60.19	53.23	43.94	63.37	93.41	84.57	51.56
<i>PTGSI</i> (rs10306114)	A	100.00	100.00	100.00	98.26	92.31	95.21	86.46

CHB-北京汉族人群 CDX-西双版纳傣族人群 KHV-越南京族人群 BEB-孟加拉人群 GBR-英格兰和苏格兰人群 CLM-哥伦比亚麦德林人群 ACB-巴巴多斯加勒比人群

CHB-Han Chinese in Beijing, China CDX-Chinese Dai in Xishuangbanna, China KHV-Kinh in Ho Chi Minh City, Vietnam BEB-Bengali from Bangladesh GBR-British in England and Scotland CLM-Colombians from Medellin, Colombia ACB-African Caribbeans in Barbados

位基因频率 (99.37%) 与北京汉族、西双版纳傣族或越南京族人群相比, 分布差异无统计学意义, 但都明显高于孟加拉、英格兰和苏格兰、哥伦比亚麦德林以及巴巴多斯加勒比人群 ($P<0.01$); *PEAR1* (rs12041331) 位点上, 汉族脑梗死患者人群中 G 等位基因频率 (64.21%) 与北京汉族人群 (60.19%) 或孟加拉人群 (63.37%) 相比差异无统计学意义, 显著高于西双版纳傣族、越南京族和巴巴多斯加勒

比人群 ($P<0.01$), 又显著低于英格兰和苏格兰人群以及哥伦比亚麦德林人群 ($P<0.01$); *PTGSI* (rs10306114) 位点上, 汉族脑梗死患者人群中未见等位基因 G 分布, A 等位基因频率为 100%, 等位基因分布与检索到的北京汉族、西双版纳傣族或越南京族人群的情况相同, A 等位基因频率都显著高于孟加拉、英格兰和苏格兰、哥伦比亚麦德林以及巴巴多斯加勒比人群 ($P<0.01$)。

表 5 汉族脑梗死患者人群与其他人群相关等位基因的分布差异

Table 5 Difference of allele frequencies between Chinese Han population with cerebral infarction and some other populations

基因位点 (SNPs)	汉族脑梗死患者人群与其他人群等位基因的分布差异性比较						
	CHB (n=103)	CDX (n=93)	KHV (n=99)	BEB (n=86)	GBR (n=91)	CLM (n=94)	ACB (n=96)
<i>GP3IIa PLA2</i> (rs5918)	0.00	1.18	2.23	67.84 ^{##}	88.55 ^{##}	66.00 ^{##}	69.12 ^{##}
<i>PEAR1</i> (rs12041331)	1.18	7.99 ^{##}	28.23 ^{##}	0.04	60.78 ^{##}	29.69 ^{##}	10.86 ^{##}
<i>PTGSI</i> (rs10306114)	—	—	—	10.68 ^{##}	67.81 ^{##}	39.97 ^{##}	125.61 ^{##}

CHB-北京汉族人群 CDX-西双版纳傣族人群 KHV-越南京族人群 BEB-孟加拉人群 GBR-英格兰和苏格兰人群 CLM-哥伦比亚麦德林人群 ACB-巴巴多斯加勒比人群

与汉族脑梗死患者人群比较: ^{##} $P<0.01$; —: 所比较的 2 组中 A 等位基因频率均为 100%, 无法比较

CHB-Han Chinese in Beijing, China CDX-Chinese Dai in Xishuangbanna, China KHV-Kinh in Ho Chi Minh City, Vietnam BEB-Bengali from Bangladesh GBR-British in England and Scotland CLM-Colombians from Medellin, Colombia ACB-African Caribbeans in Barbados

^{##} $P<0.01$ vs Han population with cerebral infarction “—”The frequency of the A allele in each group was 100%, making it impossible to compare

3 讨论

阿司匹林抵抗现象的发生会对其抗血小板临床疗效产生严重影响, 如 Krasopoulos 等^[8]进行了 1 项 Meta 分析, 共纳入 20 项研究, 2 930 例心血管疾病 (部分合并脑梗死等脑血管疾病) 患者, 其中 810 例患者 (28%) 存在阿司匹林抵抗, 发现存在阿司匹林抵抗的患者发生心脑血管事件的风险显著升高; Guo 等^[9]也发现, 存在阿司匹林抵抗的急性脑梗死患者发生脑梗死复发的风险较不存在阿司

匹林抵抗的患者更高。阿司匹林抵抗的发生机制复杂, 目前其发生原因也尚未明确。近年来, 基因多态性导致阿司匹林抵抗现象越来越引起相关领域学者的广泛关注, 基因多态性也被证实为导致阿司匹林抵抗的重要原因^[4, 10-11]。大量研究表明, *GP3IIa PLA2*、*PEAR1* 和 *PTGSI* 等基因多态性可能与阿司匹林抵抗的发生具有密切关系^[12-14]。本研究选取 475 例汉族脑梗死确诊患者, 经 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验被证实为一个具有良好代表性的样本

群体, 对该群体中 *GP3IIa PLA2*、*PEAR1* 和 *PTGSI* 基因上的 3 个重要 SNPs 的分布特征进行系统研究。

血小板膜糖蛋白 II b/IIIa (GP II b/IIIa) 是位于血小板表面上的数量最多的一种受体, 可与纤维蛋白原和血管性血友病因子结合^[15]。GP II b/IIIa 与纤维蛋白原结合是血小板聚集及血栓形成的最终共同途径^[16]。编码 *GP3IIa* 亚基的基因主要存在 *PLA1*、*PLA2* 两种等位基因亚型, 已被证实人群中普遍存在^[17]。目前 *GP3IIa* 基因在冠心病人群中研究较多, 在脑梗死人群中研究却较少^[18]。有证据表明, *PLA2* 等位基因可能与急性血栓形成或脑卒中发生有关^[17]。本研究调查的汉族脑梗死人群中, *GP3IIa PLA2* (rs5918)位点上野生型纯合子 (TT 型) 占 98.74%, 突变型杂合子 (TC 型) 占 1.26%, 无突变型纯合子 (CC 型)。李达伟^[18]报道 76 例脑梗死患者 (未限定为汉族) 中, TT 型占 74 例 (97.37%), TC 型占 2 例 (2.63%), 也无 CC 型, 与之相比, 本研究 *GP3IIa PLA2* (rs5918)位点上基因型的分布无统计学差异。本研究中, 该位点上的等位基因频率 (T=99.37%, C=0.63%) 也与李达伟^[18]报道 (T=150/152=98.68%, C=2/152=1.32%) 类似。此外, *GP3IIa PLA2* (rs5918)位点上等位基因频率与北京汉族、西双版纳傣族或越南京族人群相比也无统计学差异, 由于本研究中研究对象为脑梗死患者人群, 而后 3 类人群为一般人群, 故提示 *GP3IIa PLA2* 基因多态性尽管可能与阿司匹林抵抗的发生有关, 但与脑梗死疾病本身的发生可能并无关联。

血小板内皮聚集受体-1 (PEAR1) 是一种含有表皮生长因子重复序列的跨膜受体, 已被证实参与血小板接触诱导的活化^[19]。*PEAR1* 基因多态性可影响血小板功能和血小板聚集过程而成为心血管疾病的危险因素^[20]; 陈静静等^[21]研究表明, *PEAR1* (rs12041331)位点多态性是阿司匹林抵抗的独立危险因素, 该位点中等位基因 A 与脑梗死患者发生阿司匹林抵抗有关。郭宏伟等^[22]报道的 150 例初发脑梗死患者中, *PEAR1* (rs12041331)位点 AA 型 59 例 (39.33%), GA 型 38 例 (25.33%), GG 型 53 例 (35.33%), 与本研究中该位点上基因型的分布存在显著差异 ($\chi^2=48.12$, $P<0.01$), 可能与其研究对象并非全部为汉族患者有关, 也可能与样本量大小有关, 还可能是由于其研究对象为初发脑梗死, 而本研究中未对初发脑梗死或复发脑梗死患者进行限定。本研究中汉族脑梗死患者人群中 *PEAR1*

(rs12041331)位点的基因型分布与西双版纳傣族、越南京族、英格兰和苏格兰以及哥伦比亚麦德林人群存在显著差异, 但与北京汉族人群无差异, 也可能是由于该位点基因多态性尽管可能与阿司匹林抵抗有关, 但与脑梗死的发生无关。

阿司匹林抗血小板药理作用的靶点 COX-1 受其编码基因 *PTGSI* (前列腺素内过氧化物合成酶 1, 也称为环氧合酶或 COX-1) 影响^[23], 故阿司匹林抵抗发生也与 *PTGSI* 基因多态性有关, 许海宁等^[24]研究发现, *PTGSI* 基因多态性是急性脑梗死患者发生阿司匹林抵抗的危险因素之一。本研究中汉族脑梗死患者人群中 *PTGSI* (rs10306114)位点上全部 (100%) 为 AA 型, 未见等位基因 G, 该位点上等位基因频率与数据库中收录的与北京汉族、西双版纳傣族或越南京族人群相同, 后 3 类人群该位点上也全部 (100%) 为等位基因 A; 而 Cao 等^[25]报道的 858 例脑梗死患者中, *PTGSI* (rs10306114)位点上 AA 型共 856 例 (99.77%), AG 型仅 2 例 (0.23%), 与本研究相比, 该位点上的基因型分布也无统计学差异, 但其报道中出现了 AG 型, 可能与其样本量更大也有关, 也可能为其纳入的脑梗死患者并非全部为汉族患者。

总之, 本研究对汉族脑梗死患者中阿司匹林抵抗相关基因上 3 个重要 SNPs 的分布特征进行了调查分析, 发现 *GP3IIa PLA2* (rs5918)位点上以野生型纯合子为主, 占近 99%, *PTGSI* (rs10306114)位点上全部为野生型纯合子, 未见突变, 而 *PEAR1* (rs12041331)位点上突变常见, 野生型纯合子 (GG 型) 仅占 40% 左右。部分研究结果与既往报道结果相同, 也有部分研究结果与既往报道或相关数据库中收录的其他人群有所差异。建议脑梗死患者使用阿司匹林时进行相关基因位点检测, 并根据检测结果精准用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 金峰. 银杏叶提取物注射液治疗脑梗死的疗效观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(34): 7115-7116.
- [2] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 缺血性卒中基层诊疗指南 (2021 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(9): 927-946.
- [3] Yi X, Zhou Q, Lin J, Chi L. Aspirin resistance in Chinese stroke patients increased the rate of recurrent stroke and other vascular events [J]. *Int J Stroke*, 2013, 8(7): 535-539.

- [4] Hanjic C, Frishman W H, Lerner R G. Aspirin resistance: Mechanisms and clinical implications [J]. *Cardiol Rev*, 2006, 14(1): 18-25.
- [5] 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.
- [6] 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 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [7] Li X W, Zhang M Y, Li Z J, *et al.* ABCB9 polymorphism rs61955196 is associated with schizophrenia in a Chinese Han population [J]. *World J Psychiatry*, 2022, 12(7): 904-914.
- [8] Krasopoulos G, Brister S J, Beattie W S, *et al.* Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: Systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2008, 336(7637): 195-198.
- [9] Guo J, Wang J, Guo Y, *et al.* Association of aspirin resistance with 4-hydroxynonenal and its impact on recurrent cerebral infarction in patients with acute cerebral infarction [J]. *Brain Behav*, 2020, 10(3): e01562.
- [10] 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.
- [11] 彭文星, 冯频频, 石秀锦, 等. 阿司匹林抵抗的基因多态性及个体化治疗 [J]. *中国药房*, 2016, 27(23): 3172-3174.
- [12] Szczeklik A, Undas A, Sanak M, *et al.* Relationship between bleeding time, aspirin and the PLA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa [J]. *Br J Haematol*, 2000, 110(4): 965-967.
- [13] Peng L L, Zhao Y Q, Zhou Z Y, *et al.* Associations of MDR1, TBXA2R, PLA2G7, and PEAR1 genetic polymorphisms with the platelet activity in Chinese ischemic stroke patients receiving aspirin therapy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(11): 1442-1448.
- [14] Ulehlova J, Slavik L, Kucerova J, *et al.* Genetic polymorphisms of platelet receptors in patients with acute myocardial infarction and resistance to antiplatelet therapy [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2014, 18(9): 599-604.
- [15] Todinova S, Komsa-Penkova R, Krumova S, *et al.* PLA2 polymorphism in glycoprotein IIb/IIIa modulates the morphology and nanomechanics of platelets [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(8): 951-960.
- [16] Verstraete M. Synthetic inhibitors of platelet glycoprotein IIb/IIIa in clinical development [J]. *Circulation*, 2000, 101(6): E76-E80.
- [17] Szolnoki Z, Somogyvári F, Kondacs A, *et al.* Increased prevalence of platelet glycoprotein IIb/IIIa PLA2 allele in ischaemic stroke associated with large vessel pathology [J]. *Thromb Res*, 2003, 109(5-6): 265-269.
- [18] 李达伟. PEAR1、COX-1、GPIIIa 基因多态性与缺血性卒中复发的相关性研究 [D]. 保定: 河北大学, 2020.
- [19] Cui Y F, Yan Y Q, Liu D, *et al.* Platelet endothelial aggregation receptor-1 (PEAR1) is involved in C2C12 myoblast differentiation [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 366(2): 199-204.
- [20] Ansari N, Najafi S, Shahrabi S, *et al.* PEAR1 polymorphisms as a prognostic factor in hemostasis and cardiovascular diseases [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 51(1): 89-95.
- [21] 陈静静, 田京辉, 徐炳欣, 等. PEAR1 基因多态性与缺血性脑卒中患者阿司匹林反应相关性研究 [J]. *食品与药品*, 2019, 21(3): 195-198.
- [22] 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.
- [23] Li X, Mazaleuskaya L L, Yuan C, *et al.* Flipping the cyclooxygenase (Ptgs) genes reveals isoform-specific compensatory functions [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(1): 89-101.
- [24] 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.
- [25] Cao L, Zhang Z, Sun W, *et al.* Impacts of COX-1 gene polymorphisms on vascular outcomes in patients with ischemic stroke and treated with aspirin [J]. *Gene*, 2014, 546(2): 172-176.

[责任编辑 解学星]