

引用本文: 吴慧, 缪阳, 陈迎平, 等. 缺血性脑卒中神经功能缺损与血小板内皮聚集受体 1 和前列腺素内过氧化物合酶 1 基因多态性的关联分析[J]. 安徽医药, 2021, 25(10): 2004-2008. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.10.022.

◇临床医学◇



## 缺血性脑卒中神经功能缺损与血小板内皮聚集受体 1 和前列腺素内过氧化物合酶 1 基因多态性的关联分析

吴慧, 缪阳, 陈迎平, 祁峰, 卞海林

作者单位: 盐城市第一人民医院药学部, 江苏 盐城 224000

通信作者: 卞海林, 女, 主任药师, 研究方向为临床药学, Email: 442381345@qq.com

**摘要:** **目的** 探讨阿司匹林抵抗相关基因血小板内皮聚集受体 1 (PEAR1) 和前列腺素内过氧化物合酶 1 (PTGS1) 多态性与缺血性脑卒中神经功能缺损程度的相关性。**方法** 收集 2018 年 10 月至 2019 年 12 月盐城市第一人民医院收治的缺血性脑卒中病人 147 例, 根据美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分将其分为轻症组和中重症组, 应用聚合酶链反应 (PCR)-荧光法进行 PEAR1 和 PTGS1 基因多态性检测, 利用多因素回归分析阿司匹林相关基因多态性与缺血性脑卒中神经功能缺损的关系。**结果** 两组病人年龄 [(63.7±12.8) 岁比 (68.6±10.7) 岁]、吸烟 [18.46% (12/65) 比 35.37% (29/82)]、糖尿病患病率 [24.62% (16/65) 比 42.68% (35/82)]、空腹血糖 [(5.87±1.69) mmol/L 比 (7.38±3.11) mmol/L]、D-二聚体 [0.31 (0.19, 0.61) mg/L 比 0.55 (0.26, 1.12) mg/L] 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 两组病人 PEAR1 基因型分布差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 而 PTGS1 基因型分布差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 通过 logistic 回归分析发现, 年龄 ( $OR: 1.047$ , 95% $CI: 1.023\sim 1.072$ ;  $P<0.001$ )、吸烟 ( $OR: 2.876$ , 95% $CI: 1.548\sim 5.343$ ;  $P=0.001$ )、空腹血糖 ( $OR: 1.390$ , 95% $CI: 1.193\sim 1.621$ ;  $P<0.001$ )、PEAR1 基因携带 A 等位基因 ( $OR: 1.786$ , 95% $CI: 1.028\sim 3.101$ ;  $P=0.040$ ) 与缺血性脑卒中神经功能缺损严重程度相关 ( $P<0.05$ )。**结论** 缺血性脑卒中神经功能缺损严重程度与年龄、吸烟、空腹血糖、PEAR1 基因携带 A 等位基因有一定的相关性。

**关键词:** 卒中; 脑梗死; 脑缺血; 前列腺素内过氧化物合酶类; 血小板; 美国国立卫生研究院卒中量表; 阿司匹林抵抗; 基因多态性

### Correlation between PEAR1, PTGS1 gene polymorphism and neurological impairment in patients with ischemic stroke

WU Hui, MIAO Yang, CHEN Yingping, QI Feng, BIAN Hailin

Author Affiliation: Pharmaceutical Department, The First People's Hospital of Yancheng, Yancheng, Jiangsu 224000, China

**Abstract:** **Objective** To explore the relevance between aspirin-resistance-related gene polymorphisms of platelet endothelial aggregation receptor 1 (PEAR1) and prostaglandin-endoperoxide synthase 1 (PTGS1) and neurological impairment in patients with ischemic stroke. **Methods** The medical records of 147 patients with ischemic stroke admitted to The First People's Hospital of Yancheng from October 2018 to December 2019 were collected. According to NIHSS score, the patients were assigned into mild group and medium to severe group. The genotypes of PEAR1 and PTGS1 were detected by polymerase chain reaction (PCR)-fluorescence technique. Multivariate regression analysis was used to analyze the correlation between aspirin-resistance-related gene polymorphism and neurological impairment in patients with ischemic stroke. **Results** There were significant differences in age [(63.7±12.8) years vs. (68.6±10.7) years], smoking [18.46% (12/65) vs. 35.37% (29/82)], prevalence of diabetes mellitus [24.62% (16/65) vs. 42.68% (35/82)], fasting blood glucose [(5.87±1.69) mmol/L vs. (7.38±3.11) mmol/L] and D-dimer [0.31 (0.19, 0.61) mg/L vs. 0.55 (0.26, 1.12) mg/L] between the two groups ( $P<0.05$ ). There was significant difference in PEAR1 genotype distribution between the two groups ( $P<0.05$ ), while no significant difference in PTGS1 genotype distribution ( $P>0.05$ ). Logistic regression analysis showed that age ( $OR: 1.047$ , 95% $CI: 1.023\sim 1.072$ ;  $P<0.001$ ), smoking ( $OR: 2.876$ , 95% $CI: 1.548\sim 5.343$ ;  $P=0.001$ ), fasting blood glucose ( $OR: 1.390$ , 95% $CI: 1.193\sim 1.621$ ;  $P<0.001$ ) and A allele of PEAR1 gene ( $OR: 1.786$ , 95% $CI: 1.028\sim 3.101$ ;  $P=0.040$ ) were correlated with the severity of neurological impairment in patients with ischemic stroke ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The severity of neurological impairment in patients with ischemic stroke may be associated with age, smoking, fasting blood glucose and A allele of PEAR1 gene.

**Key words:** Stroke; Brain infarction; Brain ischemia; Prostaglandin-endoperoxide synthases; Blood platelets; NIHSS score; Aspirin resistance; Gene polymorphism

近年来,随着经济的发展和生活方式的改变, 脑卒中发病率呈现出上升趋势,且已成为我国的头

号死因,其中缺血性脑卒中占我国脑卒中的69.6%~70.8%<sup>[1-2]</sup>。脑血管狭窄或粥样硬化等原因可导致缺血性脑卒中病人出现不同程度的神经功能缺损。阿司匹林具有抗血小板聚集的作用,在缺血性脑卒中的预防和治疗中发挥着举足轻重的作用。研究显示,阿司匹林能够有效减轻卒中的初始严重程度并改善出院时的预后<sup>[3]</sup>。然而,约有5%~65%病人可发生不同程度的阿司匹林抵抗,导致阿司匹林疗效降低,在应用阿司匹林进行二级预防的病人中,两年后血管事件复发的风险可高达18%<sup>[4]</sup>。阿司匹林抵抗的影响因素众多,其中相关基因多态性被认为是导致这一现象的重要原因,如环氧合酶(COX-1/COX-2)基因的多态性、血小板糖蛋白Ⅰa/Ⅱa受体(GPⅠa/Ⅱa)基因多态性、血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa(GPⅡb/Ⅲa)基因多态性、二磷酸腺苷(ADP)受体P2Y<sub>1</sub>、P2Y<sub>12</sub>基因多态性等<sup>[5]</sup>。因此,本研究考察阿司匹林抵抗相关基因血小板内皮聚集受体1(PEAR1)和前列腺素内过氧化物合酶1(PTGS1)多态性与缺血性脑卒中神经功能缺损之间是否存在关联,以期临床抗血小板治疗方案制定与调整提供参考,减少缺血性脑卒中发生及复发的风险,并在一定程度上预测缺血性脑卒中的神经功能缺损。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集2018年10月至2019年12月盐城市第一人民医院收治的缺血性脑卒中病人的临床资料,按照纳入标准和排除标准,入组病人147例。纳入标准:①入组病例经影像学检查(CT或MR)确诊为缺血性脑卒中;②血小板计数 $100\times 10^9/L\sim 400\times 10^9/L$ 之间。排除标准:①短暂性脑缺血发作;②对阿司匹林过敏;③凝血功能异常;④近期手术者;⑤恶性肿瘤或血液系统疾病;⑥严重肝肾功能不全病人。入组病人入院时采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分进行病人神经功能缺损程度的评定。根据病人的NIHSS评分分为轻症组和中重症组;轻症组病人65例,NIHSS评分0~4分,中重症组病人82例,NIHSS评分5~40分,两组病人基线情况差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。病人或其近亲属对本研究知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**1.2 仪器与试剂** 仪器:全自动医用PCR分析系统(型号SLAN-96S,上海宏石医疗科技有限公司)。试剂:测序反应通用试剂盒—阿司匹林用药相关基因检测(西安天隆科技有限公司)。

**1.3 基因检测方法** 采集两组病人外周静脉血2~3 mL,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,应用实时荧光定量PCR检测系统进行检测。将待测样本涡旋混匀后,取10  $\mu L$ 加入通用稀释液中。取2  $\mu L$ 稀释好的待测样本、阳性质控品、阴性质控品,分别加入反应管中,37  $^{\circ}C$ 温浴3 min后立即6 000 rpm离心40 s,再次涡旋混匀后6 000 rpm离心5 s,并移至检测区进行检测。

**1.4 统计学方法** 数据处理采用SPSS 23.0统计软件进行。计量资料如满足正态分布,采用 $\bar{x}\pm s$ 描述集中和离散趋势,比较采用两独立样本 $t$ 检验;如样本分布为偏态分布,则采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述其集中和离散趋势,比较采用非参数检验。计数资料采用率或构成比描述,比较采用 $\chi^2$ 检验。缺血性脑卒中神经功能缺损的危险因素采用二元logistic回归分析,将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入logistic回归分析,计算 $P$ 值、OR值和95%CI。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 病人一般资料** 纳入研究147例,轻症组65例,中重症组82例,两组性别、体质指数(BMI)、是否饮酒、高血压患病率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示性别、BMI、是否饮酒、有无高血压等不影响缺血性脑卒中神经功能缺损的严重程度;两组年龄、吸烟史、糖尿病患病率差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示病人年龄、吸烟、糖尿病对缺血性脑卒中神经功能缺损的严重程度存在影响。见表1。

**2.2 两组病人检验指标比较** 通过对两组病人的相关检验指标进行比较发现,两组病人总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血小板计数、同型半胱氨酸等指标差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而空腹血糖、D-二聚体等指标差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示空腹血糖、D-二聚体等指标可影响缺血性脑卒中神经功能缺损的严重程度,详见表2。

表1 缺血性脑卒中147例一般资料

| 组别            | 例数 | 性别/例(%)   |           | 年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$ ) | BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ ) | 危险因素/例(%) |           | 基础疾病/例(%) |           |
|---------------|----|-----------|-----------|-------------------------|-------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|               |    | 男         | 女         |                         |                                           | 吸烟史       | 饮酒史       | 高血压       | 糖尿病       |
| 轻症组           | 65 | 44(67.69) | 21(32.31) | 63.7 $\pm$ 12.8         | 25.42 $\pm$ 3.26                          | 12(18.46) | 10(15.38) | 47(72.31) | 16(24.62) |
| 中重症组          | 82 | 51(62.20) | 31(37.80) | 68.6 $\pm$ 10.7         | 24.87 $\pm$ 2.74                          | 29(35.37) | 17(20.73) | 64(78.05) | 35(42.68) |
| $t(\chi^2)$ 值 |    | 0.479     |           | -2.686                  | 1.283                                     | 5.512     | 0.691     | 0.646     | 5.224     |
| $P$ 值         |    | 0.489     |           | 0.008                   | 0.281                                     | 0.023     | 0.406     | 0.421     | 0.022     |

表2 缺血性脑卒中147例检验指标

| 组别    | 例数 | 空腹血糖/<br>(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ ) | TC/(mmol/<br>L, $\bar{x}\pm s$ ) | TG/(mmol/<br>L, $\bar{x}\pm s$ ) | LDL-C/<br>(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ ) | HDL-C/<br>(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ ) | 血小板计数/<br>( $10^9$ /L, $\bar{x}\pm s$ ) | D-二聚体/[mg/<br>L, $M(P_{25}, P_{75})$ ] | 同型半胱氨酸/<br>( $\mu$ mol/L, $\bar{x}\pm s$ ) |
|-------|----|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| 轻症组   | 65 | 5.87±1.69                          | 4.19±1.09                        | 1.59±0.93                        | 2.35±0.83                           | 1.08±0.23                           | 190.05±57.20                            | 0.31(0.19, 0.61)                       | 14.13±7.98                                 |
| 中重症组  | 82 | 7.38±3.11                          | 4.19±1.29                        | 1.64±0.73                        | 2.31±0.82                           | 1.06±0.26                           | 195.22±60.27                            | 0.55(0.26, 1.12)                       | 15.74±8.58                                 |
| t(Z)值 |    | -3.735                             | 0.004                            | -0.351                           | 0.349                               | 0.330                               | -0.529                                  | (-2.793)                               | -1.169                                     |
| P值    |    | 0.000                              | 0.996                            | 0.726                            | 0.727                               | 0.742                               | 0.598                                   | 0.005                                  | 0.244                                      |

**2.3 阿司匹林抵抗相关基因位点多态性分布及 Hardy-Weinberg 平衡检验** 147例病人中, PEAR1 (G>A)基因野生型(GG)58例,突变杂合型(GA)71例,突变纯合型(AA)18例,PEAR1 A等位基因频率为36.39%。PTGS1 (A>G)基因野生型(AA)57例,突变杂合型(AG)74例,突变纯合型(GG)16例,PTGS1 G等位基因频率为36.05%,PEAR1 (G>A)和PTGS1 (A>G)等位基因频率符合 Hardy-Weinberg 平衡,提示所选样本具有群体代表性,详见表3。

表3 缺血性脑卒中147例阿司匹林抵抗相关基因位点多态性分布及 Hardy-Weinberg 平衡检验

| 基因型   | 例数 | 频率   | Hard-Weinberg平衡检验(P值) |
|-------|----|------|-----------------------|
| PEAR1 |    |      | 0.600                 |
| GG    | 58 | 0.39 |                       |
| GA    | 71 | 0.48 |                       |
| AA    | 18 | 0.12 |                       |
| PTGS1 |    |      | 0.270                 |
| AA    | 57 | 0.39 |                       |
| AG    | 74 | 0.50 |                       |
| GG    | 16 | 0.11 |                       |

**2.4 两组病人 PEAR1、PTGS1 基因多态性比较** 中重症组 PEAR1 基因突变率高于轻症组( $P<0.05$ ), PEAR1 基因携带 A 等位基因频率分别为 28.46%、42.68%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示 PEAR1 基因携带 A 等位基因可影响缺血性脑卒中神经缺损的严重程度。两组的 PTGS1 基因携带 A 等位基因频率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表4。

**2.5 logistic 回归分析** 将上述研究中差异有统计学意义的影响因素,如年龄、吸烟、糖尿病、空腹血糖、D-二聚体、PEAR1 基因 A 等位基因纳入 logistic 回归方程。通过多因素分析发现,年龄、吸烟、空腹血糖、PEAR1 基因携带 A 等位基因是缺血性脑卒中

神经缺损的严重程度的危险因素,详见表5。上述研究结果提示,缺血性脑卒中神经缺损的严重程度与 PEAR1 基因携带 A 等位基因存在相关性。

3 讨论

阿司匹林广泛用于心脑血管疾病的一级预防和二级预防,在各国指南中均占据着重要地位。阿司匹林是缺血性脑卒中的二级预防的基石用药,它能够有效降低高危病人发生缺血性脑卒中事件的风险和缺血性脑卒中病人再发卒中事件的风险<sup>[6-7]</sup>。然而,有一部分病人存在阿司匹林抵抗,致使阿司匹林的效应减弱。研究显示,阿司匹林抵抗病人发生缺血性脑卒中的死亡率<sup>[8]</sup>、脑血管事件再发风险<sup>[9-10]</sup>均高于阿司匹林敏感病人。Oh 等<sup>[11]</sup>研究发现,阿司匹林抵抗与缺血性脑卒中严重程度及梗死体积相关。导致阿司匹林抵抗的影响因素众多,如病人依从性、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、基因多态性、药物相互作用等,其中基因多态性是一项重要因素。目前,研究较多的基因包括环氧合酶-1 (COX-1)、环氧合酶-2 (COX-2)、血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa (GPⅡb/Ⅲa)、血小板糖蛋白Ⅰa/Ⅱa (GPⅠa/Ⅱa) 胶原受体、P2Y1 和 P2Y12 基因多态性等。本研究中考察 PEAR1、PTGS1 基因多态性与缺血性脑卒中神经功能缺损严重程度之间是否存在关联。

既往研究显示,PEAR1 基因多态性与阿司匹林抵抗存在相关性<sup>[12-14]</sup>,Würtz 等<sup>[15]</sup>研究发现,PEAR1 基因携带 A 等位基因的病人血小板聚集能力下降、血小板活化增加,发生心血管终点事件的风险更高。Xu 等<sup>[16]</sup>研究发现,在中国人群中 PEAR1 基因多态性可增加心血管不良事件的发生风险。有研究显示,PEAR1 基因携带 A 等位基因与缺血性脑卒中病人阿司匹林抵抗密切相关<sup>[17]</sup>。Zhao 等<sup>[18]</sup>研究发现,在中国人群中 PEAR1 基因多态性与缺血性脑卒

表4 缺血性脑卒中147例 PEAR1、PTGS1 基因多态性比较/例(%)

| 组别        | 例数 | PEAR1              |           |                    |           | PTGS1              |           |                    |           |
|-----------|----|--------------------|-----------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
|           |    | GG                 | GA+AA     | G等位基因              | A等位基因     | AA                 | AG+GG     | A等位基因              | G等位基因     |
| 轻症组       | 65 | 32(49.23)          | 33(50.77) | 93(71.54)          | 37(28.46) | 28(43.08)          | 37(56.92) | 86(66.15)          | 44(33.85) |
| 中重症组      | 82 | 26(31.71)          | 56(68.29) | 94(57.32)          | 70(42.68) | 29(35.37)          | 53(64.63) | 102(62.20)         | 62(37.80) |
| P值        |    | 0.031              |           | 0.012              |           | 0.341              |           | 0.483              |           |
| OR(95%CI) |    | 2.089(1.066~4.093) |           | 1.872(1.146~3.058) |           | 1.383(0.709~2.697) |           | 1.188(0.734~1.922) |           |



**表5** 缺血性脑卒中147例神经缺损严重程度的多因素回归分析

| 影响因素  | OR    | 95%CI       | P值    |
|-------|-------|-------------|-------|
| 年龄    | 1.047 | 1.023~1.072 | 0.000 |
| 吸烟    | 2.876 | 1.548~5.343 | 0.001 |
| 空腹血糖  | 1.390 | 1.193~1.621 | 0.000 |
| A等位基因 | 1.786 | 1.028~3.101 | 0.040 |

中复发独立相关。研究显示,中国人群中PEAR1基因A等位基因突变频率为0.376,本研究中,PEAR1基因A等位基因突变频率为0.364,与既往研究结论一致<sup>[19]</sup>。本研究发现,两组病人PEAR1基因型分布差异存在统计学意义( $P<0.05$ ),且PEAR1基因携带A等位基因与缺血性脑卒中神经功能缺损严重程度相关( $P<0.05$ )。这可能与A等位基因致血小板活化增强有关<sup>[15]</sup>;此外,PEAR1多表达于内皮,其基因多态性影响内皮功能相关<sup>[20]</sup>。有研究认为PTGS1基因多态性与阿司匹林抵抗相关<sup>[18]</sup>,但尚存在争议<sup>[21]</sup>。本研究中未发现PTGS1基因多态性与缺血性脑卒中神经功能缺损严重程度相关( $P>0.05$ )。

本研究中,单因素分析发现年龄、吸烟、糖尿病、空腹血糖、D-二聚体、PEAR1基因A等位基因与缺血性脑卒中神经功能缺损严重程度相关。经logistic回归分析后,年龄、吸烟、空腹血糖、PEAR1基因携带A等位基因为缺血性脑卒中神经功能缺损的危险因素( $P<0.05$ ),而糖尿病、D-二聚体则被排除。研究表明,年龄是缺血性脑卒中不良预后的危险因素<sup>[22]</sup>。随着病人年龄增长,生理功能减退,多合并高血压、糖尿病等基础疾病,动脉粥样硬化发生率增高均可增加缺血性脑卒中神经功能缺损的风险。无论有无糖尿病史,高血糖在缺血性脑卒中病人中均较常见。高血糖可导致血管内皮功能损伤,加重缺血后的脑组织损伤,致使缺血性脑卒中梗死体积较大和神经功能缺损<sup>[23]</sup>。糖尿病、D-二聚体等因素被排除可能与本研究样本量偏少有关。

综上,本研究提示PEAR1基因携带A等位基因与缺血性脑卒中神经功能缺损严重程度相关。本研究的局限性在于样本量有限,尚需大样本多中心研究进一步证实。

### 参考文献

- [1] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: Results from a nationwide population based survey of 480 687 adults [J]. Circulation, 2017, 135 (8): 759-771.
- [2] 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.

- [3] PARK JM, KANG K, CHO YJ, et al. Comparative effectiveness of prestroke aspirin on stroke severity and outcome [J]. Ann Neurol, 2016, 79(4): 560-568.
- [4] MASON PJ, JACOBS AK, FREEDMAN JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46 (6): 986-993.
- [5] VASUDEVA K, CHAURASIA P, SINGH S, et al. Genetic signatures in ischemic stroke: Focus on aspirin resistance [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2017, 16(9): 974-982.
- [6] ROTHWELL PM, ALGRA A, CHEN Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials [J]. Lancet, 2016, 388(10042): 365-375.
- [7] OZA R, RUNDELL K, GARCELLANO M. Recurrent ischemic stroke: Strategies for prevention [J]. Am Fam Physician, 2017, 96 (7): 436-440.
- [8] JING Y, YUE X, YANG S, et al. Association of aspirin resistance with increased mortality in ischemic stroke [J]. J Nutr Health Aging, 2019, 23(3): 266-270.
- [9] WIŚNIEWSKI A, FILIPSKA K, SIKORA J, et al. Aspirin resistance affects medium-term recurrent vascular events after cerebrovascular incidents: a three-year follow-up study [J]. Brain Sci, 2020, 10(3): 10030179. DOI: 10.3390/brainsci10030179.
- [10] 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/OL]. Brain Behav, 2020, 10(3): e01562. DOI: 10.1002/brb3.1562.
- [11] OH MS, YU KH, LEE JH, et al. Aspirin resistance is associated with increased stroke severity and infarct volume [J]. Neurology, 2016, 86(19): 1808-1817.
- [12] STRISCIUGLIO T, FRANCO D, DI GIOIA G, et al. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to anti platelet drugs [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2018, 8(5): 610-620.
- [13] KERAMATI AR, YANEK LR, IYER K, et al. Targeted deep sequencing of the PEAR1 locus for platelet aggregation in European and African American families [J]. Platelets, 2019, 30 (3): 380-386.
- [14] 鲁燕, 徐炳欣, 郭明拴. PEAR1基因多态性对冠心病患者阿司匹林抗血小板作用的影响与相关性分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(2): 188-191.
- [15] WÜRTZ M, NISSEN PH, GROVE EL, et al. Genetic determinants of on- aspirin platelet reactivity: focus on the influence of PEAR1 [J/OL]. PLoS One, 2014, 9 (10): e111816. DOI: 10.1371/journal.pone.0111816.
- [16] XU K, YE S, ZHANG S, et al. Impact of platelet endothelial aggregation receptor-1 genotypes on platelet reactivity and early cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention and treated with aspirin and clopidogrel [J/OL]. Circ Cardiovasc Interv, 2019, 12 (5): e007019. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007019.
- [17] 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.
- [18] ZHAO J, CHEN F, LU L, et al. Effect of 106PEAR1 and 168PTGS1 genetic polymorphisms on recurrent ischemic stroke in

- Chinese patient [J/OL]. *Medicine* (Baltimore), 2019, 98 (29): e16457. DOI: 10.1097/MD.00000000000016457.
- [19] 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.
- [20] FISCH AS, YERGES-ARMSTRONG LM, BACKMAN JD, et al. Genetic variation in the platelet endothelial aggregation receptor 1 gene results in endothelial dysfunction [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138795. DOI: 10.1371/journal.pone.0138795.
- [21] XU ZH, JIAO JR, YANG R, et al. Aspirin resistance: clinical significance and genetic polymorphism [J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(1): 282-292.
- [22] WEI W, LI S, SAN F, et al. Retrospective analysis of prognosis and risk factors of patients with stroke by TOAST [J/OL]. *Medicine* (Baltimore), 2018, 97 (15): e0412. DOI: 10.1097/MD.00000000000010412.
- [23] 周英, 朱荣志, 檀国祥, 等. 卒中前血糖水平对急性缺血性脑卒中早期神经功能缺损严重程度及预后的影响[J]. *安徽医药*, 2019, 23(7): 1437-1441.
- (收稿日期: 2020-06-16, 修回日期: 2020-07-12)

引用本文: 李路鹏, 李晓光, 刘棚越, 等. 微小RNA-202和转录因子性别决定区Y框蛋白9在膀胱癌组织中表达与临床病理特征及预后的关系[J]. *安徽医药*, 2021, 25(10): 2008-2012. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.10.023.

◇ 临床医学 ◇



## 微小RNA-202和转录因子性别决定区Y框蛋白9在膀胱癌组织中表达与临床病理特征及预后的关系

李路鹏, 李晓光, 刘棚越, 刘敬涛, 焦志灵, 徐国良, 王连渠

作者单位: 河南大学第一附属医院泌尿外科, 河南 开封 475000

通信作者: 王连渠, 男, 主任医师, 研究方向为泌尿系肿瘤诊治及微创外科治疗, Email: wlq925071@126.com

基金项目: 河南大学科研基金项目(2012YBZR019)

**摘要:** **目的** 探讨微小RNA 202(miR-202)和转录因子性别决定区Y框蛋白9(Sox9)在膀胱癌中的表达及与临床预后的关系。**方法** 选取2012年6月至2013年12月河南大学第一附属医院肿瘤科收治的120例行切除术的膀胱癌病人作为研究对象, 收集癌组织( $n=120$ )及癌旁正常组织( $n=120$ ), 采用免疫组化检测组织中Sox9蛋白表达, 采用荧光定量PCR(qRT-PCR)检测癌组织及癌旁组织中miR-202和Sox9表达量, 观察两组组织中miR-202、Sox9表达水平、与临床病理参数关系、二者相关性以及与病人预后关系。**结果** 膀胱癌组织中Sox9阳性表达率为70.83%, 癌旁组织为31.67%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 膀胱癌组织中miR-202水平低于癌旁组织( $P<0.05$ ), Sox9水平高于癌旁组织( $P<0.05$ ); miR-202、Sox9表达与年龄、性别、肌层浸润无关( $P>0.05$ ), 与病理分级及淋巴结转移相关( $P<0.05$ ); 膀胱癌组织中miR-202和Sox9表达呈负相关性( $r=-0.835$ ,  $P=0.000$ ); 膀胱癌组织中miR-202高表达病人中位生存时间为(48.61±1.82)个月, 高于低表达组的(37.99±2.47)个月( $P<0.05$ ), miR-202高表达病人预后5年生存率为52.94%, 高于低表达组的30.77%( $P<0.05$ ); Sox9高表达病人中位生存时间为(39.78±2.60)个月, 低于低表达组的(49.62±1.90)个月( $P<0.05$ ), Sox9高表达病人预后5年生存率为38.18%, 低于低表达组的60.00%( $P<0.05$ ); TNM分期、淋巴结转移、Sox9是影响病人预后的独立危险因素, miR-202是影响膀胱癌病人预后的保护因素。**结论** 膀胱癌组织中miR-202低表达, Sox9高表达, 二者表达呈正相关, 与病人病理分级及淋巴结转移相关, miR-202低表达与Sox9高表达生存期短, 预后差, 可能作为膀胱癌预后评估的潜在标记物。

**关键词:** 膀胱肿瘤; 微小RNA-202; 性别决定区Y框蛋白9; 相关性; 预后

### The relationship between the expression of microRNA-202 (miR-202) and transcription factor sex-determining region Y-box protein 9 (Sox9) and clinicopathological features and prognosis in bladder cancer

LI Lupeng, LI Xiaoguang, LIU Pengyue, LIU Jingtao, JIAO Zhiling, XU Guoliang, WANG Lianqu

Author Affiliation: Department of Urology, First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng, Henan 475000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the expressions of microRNA-202 (miR-202) and transcription factor sex-determining region Y-box protein 9 (Sox9) in bladder cancer and their relationships with clinical prognosis. **Methods** A total of 120 patients with bladder cancer who underwent resection in Oncology Department of First Affiliated Hospital of Henan University from June 2012 to December 2013 were selected as the study subjects, cancer tissues ( $n=120$ ) and normal adjacent tissues ( $n=120$ ) were collected, immunohisto-