

伴有胰岛素抵抗的复发动脉粥样硬化型 脑梗死患者阿司匹林抵抗与 COX-1 基因多态性的相关性研究

张锐 王洪海 王磊 姜明一 王永春 马梦冰 钟池

【摘要】 目的 探讨伴有胰岛素抵抗的复发动脉粥样硬化型脑梗死患者阿司匹林抵抗与 COX-1 基因多态性的关系。**方法** 收集住院的复发动脉粥样硬化型脑梗死 (atherosclerotic cerebral infarction, ACI) 患者 300 例,通过 ELISA 方法测定尿 11-d-TXB2 水平,并根据其水平分为阿司匹林抵抗组和非阿司匹林抵抗组,同时测定空腹血糖(Fast Plasma Glucose, FPG)、空腹胰岛素(Fast Insulin, FINS)水平,观察 2 组患者胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的发生率;同时采用多聚酶链反应-限制性内切酶片段长度多态性(PCR-RFLP)技术测定 COX-1 基因 A-842G 位点多态性。**结果** 阿司匹林抵抗组胰岛素抵抗率更高;阿司匹林抵抗组中 G 等位基因频率(18.7%)明显高于非阿司匹林抵抗组(2.6%)($P < 0.05$);携带等位基因 G 的个体患有阿司匹林抵抗是非等位基因 G 携带者的 2.108 倍($OR = 2.108$; 95% $CI = 2.049 \sim 4.237$)。**结论** 伴有胰岛素抵抗的复发动脉粥样硬化型脑梗死患者阿司匹林抵抗可能与 COX-1 基因 A-842G 位点存在相关性。

【关键词】 胰岛素抵抗 复发脑梗死 阿司匹林抵抗 基因多态性

【中图分类号】 R743.32 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)03-0266-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.03.003

The association between aspirin resistance and COX-1 gene polymorphism in patients with recurrent atherosclerotic infarction with insulin resistance Zhang Rui, Wang Honghai, Wang Lei, et al. Department of Neurology, Weifang People's Hospital Affiliated to Weifang Medical University, Weifang Shandong 261000

【Abstract】 Objective To investigate the association between aspirin resistance and COX-1 gene polymorphism in patients with recurrent atherosclerotic infarction with insulin resistance. **Methods** a total of 300 patients with recurrent atherosclerotic cerebral infarction were collected. Urinary 11-d-TXB2 was determined by ELISA. According to the results, the patients were divided into aspirin resistance group and non resistance group. Fasting blood glucose (Fast Plasma Glucose, FPG) and fasting insulin (Fast Insulin, FINS) were measured and the incidence of insulin resistance in two groups was observed. Polymerase chain reaction-restriction endonuclease fragment length polymorphism (PCR-RFLP) was used to detect A-842G polymorphism of COX-1 gene. The general data are compared. **Results** the frequency of G allele in aspirin resistance group (18.7%) was significantly higher than that in non-aspirin resistance group (2.6%) ($P < 0.05$). Individuals with allelic G had 2.108 times as much resistance to aspirin as non-allelic G carriers ($OR = 2.108$; 95% $CI = 2.049 - 4.237$). **Conclusion** aspirin resistance in patients with recurrent atherosclerotic infarction with insulin resistance may be associated with A-842G locus of COX-1 gene.

【Key words】 Insulin resistance Recurrent cerebral infarction Aspirin resistance Gene polymorphism

随着人们生活水平的提高及生活方式的改变,缺血性脑血管病的发病率越来越高,其具有较高致残率、病死率、高复发率,动脉粥样硬化性脑梗死作

为缺血性脑血管病病因分型的重要类型^[1],其发病率较高,合并胰岛素抵抗患者的复发率更高。阿司匹林是国内外缺血性脑血管病二级预防指南推荐使用的抗血小板聚集药物^[2]。虽然对缺血性脑血管病患者给予标准剂量的阿司匹林规范化治疗,然而仍有部分患者有缺血性脑血管病复发事件的发生^[3]。除了与生活方式相关外,考虑与阿司匹林抵抗有关,

基金项目:潍坊市科技局(医学类)(项目编号为 2017YX020)

作者单位:261000 山东省潍坊医学院附属潍坊市人民医院神经内科[张锐 王洪海 王磊 马梦冰 钟池(通信作者)];山东省潍坊市人民医院脑科分院检验科(姜明一 王永春)

因此为降低缺血性脑血管病的复发,需要探讨缺血性脑血管病患者应用抗血小板聚集药物的疗效。本研究通过 ELISA 方法测定尿 11-d-TXB2 水平来评估患者服用阿司匹林治疗后血小板的抑制情况^[4],该试验方法在国内很少应用,并针对患者阿司匹林抵抗可能存在的相关危险因素及基因多态性问题进行进一步研究。根据患者对抗血小板聚集药物的反应情况来指导临床,并及时对其相关基因进行检测^[5],调整抗血小板聚集治疗方案,减少缺血性脑血管病的复发风险。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2016 年 10 月 - 2018 年 9 月在山东省潍坊市人民医院神经内科住院的北方汉族复发动脉粥样硬化型脑梗死患者 300 例,其中男 158 例,女 142 例。患者年龄 30~80 岁,平均年龄 (62.84 ± 9.85) 岁。纳入标准:(1) 所有患者符合全国第 4 届脑血管病学术会议修订的诊断标准,经头部计算机 X 射线断层扫描(CT)除外出血性脑血管病,经头部 MRI 平扫 DWI 像示急性新发脑梗死;(2)再次发病,发病时间在 24 h 之内;(3)NIHSS ≥ 3 分;(4)中国缺血性脑卒中亚型(CISS)分型为大动脉粥样硬化;(5)所有患者均知情同意并签署知情同意书;(6)再发梗死前 3 个月规律服用阿司匹林 100 mg/d,并能规范进行其它危险因素的干预。排除标准:(1)对阿司匹林过敏;(2)出血倾向。凝血酶时间(PT)超过正常 1.5 倍或血小板计数 $< 10 \times 10^9/L$ 或凝血功能障碍;(3)中、重度贫血。血红蛋白(Hb) $< 90 g/L$;(4)严重并发症。并发恶性肿瘤、严重心力衰竭(NYHA IV 级);(5)严重肝肾功能衰竭(谷草和谷丙转氨酶 $\geq 80 \mu/L$ 、肾小球滤过率 $\leq 125 mL/min$ 、肌酐 $> 1.5 mg/L$ 或肌酐清除率 $< 50 mL/min$);(6)入院后溶栓的患者或用低分子肝素抗凝者;(7)脑出血患者;(8)近 2 个月内服用过其他抗血小板聚集药及非甾体抗炎药;(9)脑小血管病、心源性脑栓塞、少见原因及不明原因的脑梗死患者。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 (1)符合条件的患者入院次日空腹抽取肘静脉血标本;(2)入选患者同时给予他汀类药物调脂稳定斑块治疗:阿托伐他汀钙 20 mg, qn;(3)其他治疗包括根据中国缺血性脑卒中治疗指南,治疗各种血管病危险因素包括控制高血压病、控制高血糖、降低同型半胱氨酸水平等,生活方式的调节

如戒烟限酒、低盐低脂饮食等。

1.2.2 主要试剂及仪器 SF-3000 型全自动血液分析仪及配套试剂(Sysmex 公司)

Triturus 全自动酶免分析仪(西班牙); 11-DTB2 试剂(Assay Designs, Inc)。BloerPCR 扩增仪 TC-48(美国), DY-A 多功能电泳仪(上海), 低温台式高速离心机 5810R(美国), 可控硅控温水浴箱 GKX21Gr420 型(上海), 低温离心机 Beckman J-6B(美国), AL204 电子天平(美国), Haier BCD-228B 冰箱(青岛), FX1800-II-AV 生物安全柜(上海), 微波炉(上海)。

1.2.3 阿司匹林抵抗的监测 用 ELISA 方法测定尿 11-d-TXB2 水平:留取晨尿 3 mL, 加消炎痛(抑制前列腺素合成酶)使之浓度达到 $10 \mu g/mL$, $-80^\circ C$ 保存;待样品攒齐后取出冰冻标本置室温下完全融化;设定好空白孔、6 个不同浓度的标准孔和质控孔,严格按照试剂盒说明书操作,终止反应后用空白孔标定空白,在 405 nm 处立即读板;并将原始数据经对数转换。

胰岛素抵抗:患者自接受试验 3 d 前起每日碳水化合物摄入量应控制在 200 g 以上,并保持体质量的稳定,于试验前 1 d 开始清淡饮食,并空腹 10 h 以上,取静脉血 2 mL 用于测定空腹血糖(Fast Plasma Glucose, FPG)、空腹胰岛素(Fast Insulin, FINS)水平。根据 FPG 和 FINS 计算胰岛素敏感指数(Insulin Sensitivity Index, ISI), $ISI = \ln 1 / FPG \times FINS$ 。ISI 用来表示胰岛素抵抗程度,ISI 越低,表示胰岛素抵抗越严重。FINS 的测定采用放射免疫分析法,试剂盒由潍坊三维生物工程集团有限公司提供;FPG 的测定采用葡萄糖氧化酶法,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

DNA 提取:①取 0.5 mL EDTA 抗凝的全血于清洁的 1.5 mL Eppendorf 离心管中;②分别加入 0.5 mL TKM 缓冲液,至少 13 μL Triton X-100(终浓度为 1.2%)于离心管中,颠倒数次混匀后离心,在台式离心机上离心 5 min;③倾去上清液或小心吸取上清液后,在离心管中加入缓冲液,彻底混匀后离心 5 min,离心重复 2 次;④于沉淀中分别加入 200 μL TKM 缓冲液和 15 μL 10% SDS(终浓度为 0.7%),混匀后于 $55^\circ C$ 保温 10 min;⑤于离心管中分别加入 75 μL 饱和的氯化钠溶液(终浓度为 1.2 mol/L),混匀后离心。台式离心机 13000 r/min \times 5 min;⑥弃去沉淀,小心吸取上清液约 240 μL 转移至另一洁净

的1.5 mL Effendorf 离心管中;加入 750 uL 95%的冷乙醇(终浓度为 71%),置于 -20℃ 中过夜(至少 2 h);次日离心 15000 r/min × 20 min,最好在 4℃;⑦小心吸取并弃去上清,在沉淀中加入 1.0 mL 75%的冷乙醇,将沉淀洗 1 次,在相同条件下再离心 1 次;⑧弃去上清,用 Parafilm 膜封口,在膜上扎孔后置 37℃ 温箱中干燥,以去除残余的乙醇;⑨将干燥后的 DNA 溶于 50 uL TE 缓冲液中,置 -20℃ 冰箱中备用。

基因型检测:多聚酶链反应(PCR)扩增目的片段。根据 COX 基因多态性和已知的基因序列,使用引物设计软件(Primer Premier 5.0)设计引物,由大连宝生物公司合成,上游引物:P1 5'-AGCTG-GATGCTGGGATTCTA-3',下游引物:P2 5'-CT-TACTGGCCGTGTCACCTT-3',PCR 反应体系(25 uL)包括 P1 0.6 uL, P2 0.6 uL TaqDNA 聚合酶(2 u/uL), 0.5 uL dNTPs(10 mmol/L), 0.5 uL 模板, DNA 5 uL, 余用 ddH₂O 补足至 25 uL, PCR 反应条件:预变性 94℃ 3 min, 变性温度为 94℃ 时间 45 s, 退火温度为 60℃, 时间 45 s, 延伸温度为 72℃, 时间 60 s, 共 35 个循环后 72℃ 延伸 10 min。反应结束后用 3% 琼脂糖电泳鉴定 PCR 扩增产物。酶切反应体系(20 uL) Bufer 2 uL Sdu I 1 uL PCR 扩增产物 17 uL, 该反应体系 37℃ 水浴 16 h, 反应终止后用 3% 琼脂糖电泳分析基因多态性。

1.2.4 COX-1 基因的 A-842G 多态性分析

包含-842 位点的基因片段用 PCR 扩增为 287 bp 的片段, 正常情况下此位点的基因型为 AA 型, 还有一部分人为 AG 型、GG 型。PCR 扩增产物经 Sdu I 限制性内切酶酶切后得到 123 和 164 两个片段的为 AA 型, GG 型包含 18、146、123 三个片段, AG 型包含 18、123、146、287 四个片段(图 1~2)。



图 1 DNA 经 PCR 扩增后电泳 包含-842 基因位点的基因片段扩增后为 287 bp 的片段, 在 250~500 bp 之间, 说明提取 DNA 及扩增成功

1.2.5 评定标准 尿 11-DH-TXB2 ≥ 67.9 ng/mmol 为阿司匹林抵抗(AR)的判定标准^[6]。根据

WHO 建议,胰岛素抵抗可定义为低于非糖尿病受试者胰岛素钳夹评估的葡萄糖利用率的最低四分位数,或高于非糖尿病受试者 ISI 指数的最高四分位数^[7]。



图 2 样本 1 为三条光带, 包含 18 bp、123 bp 和 146 bp, 说明基因型为 GG 型; 样本 2 为四条光带, 包含 18 bp、123 bp、146 bp 和 287 bp, 说明基因型为 AG 型; 样本 3、4、5、6 为两条光带, 包含 123 bp、164 bp, 说明基因型为 AA 型。7 为 Marker 为对照组

1.2.6 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件。计量资料采用均数 ± 标准($\bar{x} \pm s$)表示, 采用独立样本的 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验, 组间比较用方差分析, 基因型和等位基因频率采用基因直接计数法计算, 各组间基因型及等位基因频率比较采用卡方检验, 并以比值比(OR)及 95% CI 表示相对风险度; 评价各因素与阿司匹林抵抗的相关性采用 Logistic 回归分析; 按 Hardy-Weinberg 平衡法检测样本的群体代表性; 以上检验方法的检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 300 例复发脑梗死患者中阿司匹林抵抗(AR)32 例, 非阿司匹林抵抗(AS)268 例。阿司匹林抵抗组患者低密度脂蛋白(LDL-C)、胰岛素抵抗(IR)、高血压病比例显著高于非阿司匹林抵抗组患者($P < 0.05$), 而 2 组患者的年龄、性别、饮酒、吸烟比例、甘油三酯(TG)水平、冠心病比例、高密度脂蛋白(HDL-C)、总胆固醇(TC)水平等差异不明显($P > 0.05$)(表 1)。

2.2 2 组基因型和基因频率比较 按自由度 = 2, 查 χ^2 介值表(阿司匹林抵抗组 $\chi^2 = 0.28$, 则 $P > 0.28$; 非阿司匹林抵抗组 $\chi^2 = 0.18$, 则 $P > 0.05$), 因此 2 组样本基因型观察值与期望值检测符合 Hardy-Weinberg 平衡。COX-1 的基因中 A-842G 中 G 的等位基因频率在阿司匹林抵抗组和非阿司匹林抵抗组中分别为 18.7% 和 2.6% ($\chi^2 = 35.918$,

$P<0.05$);G/G 基因型在阿司匹林抵抗组和非阿司匹林抵抗组中分别为 6.1%和 0%($\chi^2=34.10,P<0.05$)(表 2)。

2.3 阿司匹林抵抗的多变量回归分析

以有阿司匹林抵抗作为因变量,以胰岛素抵抗、低密度脂蛋白、高血压病、等位基因 G 为自变量,采用成组资料的非条件概率 Logistic 回归分析显示,胰岛素抵抗、低密度脂蛋白等位基因 G 进入回归方程,胰岛素抵抗、低密度脂蛋白、等位基因 G 是阿司匹林抵抗的独立危险因素(表 3)。

3 讨论

众所周知,阿司匹林在动脉粥样硬化性脑梗死患者的一级预防及二级预防中发挥着重要作用。阿司匹林主要通过阻断血栓素 A2(TXA2)的形成,不可逆地抑制血小板环氧化酶(COX),从而抑制血小板功能^[8]。已有大量的医学研究证明,具有脑血管病的高危患者规律服用阿司匹林治疗可使脑血管病的发病率降低 25%^[9]。然而仍有部分动脉粥样硬化性脑梗死患者在规律服用阿司匹林后仍复发脑梗

死,除与生活方式、健康宣教之外,分析可能与阿司匹林抵抗有关。

目前临床上应用较普遍的评价血小板反应性的方法有光学聚集法、血栓弹力图、流式细胞计数、尿 11-d-TXB2 水平等^[10]。用 ELISA 方法测定尿 11-d-TXB2 水平检测阿司匹林抵抗目前国内很少应用。本研究通过此方法测定阿司匹林抵抗。由于不同人群对阿司匹林反应的差异性不同,不同方法监测的阿司匹林抵抗的发生率也不同^[11]。既往国内外文献报道指出阿司匹林抵抗的临床发病率为 8%~45%,其波动范围可能与实验仪器、方法、标本收集时间及患者的基本情况、治疗药物有关^[12]。

本研究 300 例复发动脉粥样硬化型脑梗死患者中有 32 例阿司匹林抵抗患者,约占 10%,虽然有关阿司匹林抵抗的确切机制尚不明确,但查阅相关文献总结阿司匹林抵抗的原因可能为(1)阿司匹林的生物利用度降低(药物剂量小、药物吸收差、代谢速度快等);(2)阿司匹林变换作用位点,达不到充分抑制产生的作用;(3)阿司匹林不能完全阻滞血小板的激活途径;(4)在某些情况下血小板更新速度加快;

表 1 一般资料比较

基本资料	AR($n=32$)	AS($n=268$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	60.00 \pm 9.20	63.00 \pm 9.70	1.662	0.100
性别(男)[例(%)]	[18(56.3)]	[140(52.2)]	0.185	0.405
吸烟[例(%)]	[22(68.8)]	[162(60.4)]	0.831	0.238
饮酒[例(%)]	[24(75)]	[160(59.7)]	2.821	0.066
高血压病史[例(%)]	[26(81.3)]	[140(52.2)]	9.735	0.001
冠心病史[例(%)]	[20(62.5)]	[130(48.5)]	2.239	0.095
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.20 \pm 1.15	4.35 \pm 1.42	0.575	0.566
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.52 \pm 0.74	1.48 \pm 0.67	0.316	0.753
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.30 \pm 0.32	1.28 \pm 0.35	0.308	0.758
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.88 \pm 1.04	3.46 \pm 1.07	2.104	0.036
胰岛素抵抗[例(%)]	[15(46.9)]	[38(14.2)]	21.010	0.000

注:TC 为 总胆固醇;TG 为甘油三酯;LDL-C 为低密度脂蛋白;HDL-C 为高密度脂蛋白

表 2 2 组基因型及等位基因频率比较[例(%)]

组别	例数	等位基因例数及频率			等位基因及频率	
		A/A	A/G	G/G	A	G
AR 组	32	22(68.9)	8(25)	2(6.1)*	52(81.3)	12(18.7)*
AS 组	268	254(94.8)	14(5.2)	0(0)	522(97.4)	14(2.6)

注:与 AS 组比较,* $P<0.05$

表 3 阿司匹林抵抗危险因素的多变量回归分析

影响因素	B	SE	$Wald$	P	OR	95%CI
等位基因 G	0.904	0.404	8.440	0.005	2.108	2.049-4.237
胰岛素抵抗	0.960	0.293	10.764	0.011	1.611	1.472-4.633
LDL	0.954	0.390	6.691	0.009	1.285	1.197-3.414

(5)COX-1 及其他相关基因多态性等^[13]。本研究发现在 32 例阿司匹林抵抗患者中胰岛素抵抗 15 例,约占 46.9%。胰岛素抵抗是指机体对胰岛素的敏感性降低,胰岛素在促进葡萄糖的摄取和利用方面受损,一定量的胰岛素产生的生物学效应低于预计正常水平,血清胰岛素水平代偿性升高或正常而糖耐量降低的一组症状^[14]。胰岛素抵抗患者血小板功能发生多种改变,与血小板反应性降低有关。这些改变主要包括(1)长期胰岛素抵抗导致的血糖异常可使血小板表面黏附分子 P 选择素的表达增多;(2)血糖异常影响膜的流动性;(3) Ca^{2+} 代谢障碍使细胞内 Ca^{2+} 水平增加, Mg^{2+} 减少;(4)增加氧化应激,使活性氧和活性氮产生增加,抗氧化物质水平降低;(5)高血糖致血管内皮细胞损伤,血栓素 A2 (TXA2)合成增加,前列环素产生减少;(6)胰岛素抵抗导致的脂质代谢紊乱,抑制纤溶以及直接促进动脉壁细胞成分增殖,进而导致脑梗死的发生^[15]。以上这些改变使血小板黏附、聚集、释放能量增强,导致缺血性事件增多。

近几年,有很多学者对阿司匹林抵抗基因多态性的相关性进行研究,其中研究较多的是 COX-1, COX-2^[16]。本研究发现阿司匹林抵抗与 COX-1 基因 A-842G 单核苷酸多态性相关。LepantaloA 等通过研究 COX-1 最常见的 4 个基因多态性与阿司匹林抵抗的关系发现 A-842G 可能与阿司匹林抵抗相关^[17]。有研究表明,A-842G 位于 COX-1 的启动子序列,它的变异可能会影响基因的表达、阿司匹林药物的疗效^[18]。本研究对阿司匹林抵抗与 COX-1 基因 A-842G 单核苷酸多态性进行研究,发现阿司匹林抵抗组患者等位基因 A 的频率为 81.3%,明显低于非阿司匹林抵抗组的 97.4%;等位基因 G 的携带率在阿司匹林抵抗组与非阿司匹林抵抗组中分别为 18.7%和 2.6% ($P < 0.05$)。另通过 Logistic 回归分析发现,携带等位基因 G 的个体患有阿司匹林抵抗是非等位基因 G 携带者的 2.108 倍 ($OR = 2.108, 95\% CI = 2.049 \sim 4.237$)。本研究推测,等位基因 G 可能与胰岛素抵抗、低密度脂蛋白水平是阿司匹林抵抗的独立危险因素有关,等位基因 A 可能为保护性因素。另本研究中高血压病等阿司匹林抵抗的危险因素未经证实,可能与所选种族差异,或者需要进一步扩大样本量进行下一步研究^[19]。

综上所述,伴有胰岛素抵抗的复发动脉粥样硬化型脑梗死患者阿司匹林抵抗明显,血液成高凝状

态,因此常规剂量的阿司匹林可能对胰岛素抵抗患者作用不充分,使胰岛素抵抗患者复发脑梗死事件的风险增高。因此,需要改变抗血小板聚集方案。同时针对阿司匹林抵抗存在的基因多态性问题可以及时对其进行基因测定,及时干预,最大限度地减少缺血性脑血管病的复发^[20]。

参 考 文 献

- [1] Li Z. Promoter hypomethylation of microRNA223 gene is associated with atherosclerotic cerebral infarction[Z]. 2017;237-243.
- [2] Luo LZ. Zhou, association between CTSS gene polymorphism and the risk of acute atherosclerotic cerebral infarction in Chinese population; a case control study[Z]. 2018.
- [3] Zheng Z. Association between-1296T/C and-915A/G polymorphisms of matrix metalloproteinase inhibitor-3 gene and atherosclerotic cerebral infarction in an ethnic Han Chinese population[J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2014, 31(6):719-724.
- [4] Xue Mei, Yang Xuesong, YANG Lin, et al. rs5911 and rs3842788 genetic polymorphism, blood stasis syndrome, and plasma TXB2 and hs-CRP levels are associated with aspirin resistance in Chinese chronic stable angina patients[J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine; eCAM, 2017;9037094.
- [5] Kim JT, Choi KH, Park MS, et al. Clinical significance of acute and serial platelet function testing in acute ischemic stroke [J]. Journal of the American Heart Association, 2018, 7 (11).
- [6] 李佳蓓. and 黄岚. 阿司匹林抵抗的实验室检测研究进展[J]. 心血管病学进展, 2008(06):950-953.
- [7] Alberti KG, P Z Zimmet D. Classification of diabetes mellitus, et al. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. Diabetic Medicine; a Journal of the British Diabetic Association, 1998, 15(7):539-553.
- [8] Huang X. Association of matrix metalloproteinase-3 serum level and the promoter 5A/6A polymorphism of the MMP-3 gene with atherosclerotic cerebral infarction[J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2008, 25(6):653-656.
- [9] Bao F. Comparison of therapeutic effects between body acupuncture and scalp acupuncture combined with body acupuncture on atherosclerotic cerebral infarction at acute stage[J]. Zhongguo Zhen Jiu, 2008, 28(1):10-12.
- [10] Li JW, X Y. Zhu. Association of APOA5 gene polymorphism with levels of lipids and atherosclerotic cerebral infarction in chinese[J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2007, 24 (5):576-578.
- [11] Zhu Y X. Lecithin-cholesterol acyltransferase gene 608C/T polymorphism associated with atherosclerotic cerebral infarction[J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2006, 23 (4):419-422.

研究进行验证。本研究基于 LAA 型脑梗死的不良预后特点,将 RPostC 联合脑心通胶囊引入到缺血性脑卒中的治疗过程中,可显著改善患者预后以及减轻缺血性脑损伤,对缺血性脑卒中的治疗具有重要临床意义。

参 考 文 献

- [1] Kerendi F, Kin H, Halkos ME, et al. Remote postconditioning-Brief renal ischemia and reperfusion applied beforecoronary artery reperfusion reduces myocardial infarct sizevia endogenous activation of adenosine receptors[J]. *Archiv Für Kreislaufforschung*, 2005, 100(5):404-412.
 - [2] 鲁慧. 肢体远隔缺血预适应在缺血性脑血管病患者中的应用效果分析[J]. *世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊*, 2016, 16(80):137,158.
 - [3] 周志全,黄颖妍,宋海锋,等. 脑梗死 TOAST 分型与同型半胱氨酸和尿酸水平关系的研究[J]. *中国医学创新*, 2015, 12(13):17-19.
 - [4] 韩芳,李双,曹克刚. 关于 2014 年美国脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南更新的解读与思考[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015(1):28-32.
 - [5] Lavi S, Dalfonso S, Diamantouros P, et al. Remote ischemic postconditioning during percutaneous coronary interventions; remote ischemic postconditioning-percutaneous coronary intervention randomized trial[J]. *Circulation-Cardiovascular Interventions*, 2014, 7(2):225-232.
 - [6] 曹金强,任长虹,吉训明. 远隔缺血后适应实施方案及机制研究进展[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2012, 6(9):121-123.
 - [7] Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo[J]. *Circulation*, 2002, 106(23):2881-2883.
 - [8] 付振强综述,张博爱,贾延劼. 缺血后处理脑保护研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(2):128-131.
 - [9] Penna C, Mancardi D, Raimondo S, et al. The paradigm of postconditioning to protect the heart[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2008, 12(2):435-458.
 - [10] 张营,赵海苹,吉训明,等. 远隔缺血后适应对脑缺血/再灌注损伤保护作用的研究[J]. *首都医科大学学报*, 2013, 34(6):844-850.
 - [11] 刘占伟. 用脑心通胶囊联合阿托伐他汀钙片对脑梗死合并颈动脉粥样硬化患者进行治疗的效果分析[J]. *当代医药论丛*, 2016, 14(9):175-176.
 - [12] 刘汉兴,章军建,王庆,等. 脑心通治疗血管性认知障碍的临床研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2011, 18(2):103-105.
 - [13] Dezfulian C, Garrett M, Gonzalez NR. Clinical application of preconditioning and postconditioning to achieve neuroprotection[J]. *Translational Stroke Research*, 2013, 4(1):19-24.
 - [14] 胡胜,熊利泽. 远程缺血预处理研究进展[J]. *上海医学*, 2010, 33(6):598-601.
 - (2017-10-13 收稿)
-
- (上接第 270 页)
- [12] Dai Y Y. Risk factors for recurrence of large atherosclerotic cerebral infarction[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2017, 37(12):1678-1682.
 - [13] XU Z-h, Jiao J-r, Yang R, et al. Aspirin resistance; clinical significance and genetic polymorphism[J]. *The Journal of International Medical Research*, 2012, 40(1):282-292.
 - [14] Brahmabhatt R, Carter SA, Hicks SC, et al. Identifying risk factors for surgical site complications after laparoscopic ventral hernia repair; evaluation of the ventral hernia working group grading system[J]. *Surgical Infections*, 2014, 15(3):187-193.
 - [15] Sone H. The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions; additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(1):145-147.
 - [16] Papatthanasious AG. Tselepis, Resistance to Aspirin and Clopi-
 - dogrel; Possible Mechanisms, Laboratory Investigation, and Clinical Significance[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2007, 48(6):352-363.
 - [17] Mrdovic I, Colic M, Savic L, et al. Clinical significance of laboratory-determined aspirin poor responsiveness after primary percutaneous coronary intervention[J]. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2016, 30(2):151-158.
 - [18] Aydin A, Atar I, Gulemz O, et al. The clinical significance of aspirin resistance in patients with chest pain[J]. *Clinical Cardiology*, 2010, 33(3):E1-E7.
 - [19] 于丽红,王栋先,李雅慧,等. 脑梗死复发与阿司匹林抵抗及中医体质的相关性研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015(10):1205-1209.
 - [20] Sun H. Relationship between fibrinogen B beta gene FGB-455G/A polymorphism and atherosclerotic cerebral infarction [J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2004, 21(4):382-385.
 - (2018-11-02 收稿)