

· 临床研究 ·

载脂蛋白 C1 基因多态性与缺血性中风痰瘀证
血脂代谢相关性研究*赵万桑¹, 古联², 朱路路¹, 宋潇宵², 覃瑞², 梁宝云², 苏莉¹

1. 广西医科大学, 广西 南宁 530021; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530022

摘要:目的:探讨载脂蛋白 C1 (apolipoprotein C1, APOC1) 基因多态性与缺血性中风易感性及临床指标的相关性。方法:选择广西中医药大学第一附属医院脑病二科 533 例缺血性脑卒中患者为病例组,并选择同时期该院体检中心健康体检者或骨科及其他病势较轻的外伤患者 531 例为对照组。应用 Sequenom 技术对 APOC1 基因 rs4420638 位点进行基因分型。应用 PLINK 软件进行遗传关联分析。结果:两组受试者 rs4420638 的基因型频率比较,差异具有统计学意义($\chi^2=8.725$, $P=0.013$);在显性模型、隐性模型、加性模型中, APOC1 基因 rs4420638 多态性与缺血性中风痰瘀证发生风险的关联比较,差异无统计学意义($P>0.05$);经年龄、性别校正后,关联仍无统计学意义($P_{\text{adj}}>0.05$);按性别分层分析,在男性、女性受试者中, APOC1 基因的多态性与缺血性中风痰瘀证发生风险的关联均无统计学意义($P>0.05$);校正年龄后,关联仍无统计学意义($P_{\text{adj}}>0.05$)。在校正性别、年龄后结果显示, APOC1 基因多态性与缺血性中风痰瘀证患者收缩压、舒张压水平的相关性比较,差异均无统计学意义($P_{\text{adj}}>0.05$); APOC1 基因 rs4420638 多态性与缺血性中风痰瘀证患者空腹血糖及餐后 2 h 血糖的相关性比较,差异均无统计学意义($P_{\text{adj}}>0.05$); APOC1 基因多态性与缺血性中风痰瘀证患者的高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) [显性模型: $\beta=0.09$, 95% CI (0.02, 0.16), $P=0.010$]、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) [显性模型: $\beta=0.25$, 95% CI (0.03, 0.46), $P=0.025$] 显著相关; rs4420638 多态性与缺血性中风痰瘀证患者 HDL [显性模型: $\beta_{\text{adj}}=0.08$, 95% CI (0.01, 0.15), $P_{\text{adj}}=0.021$]、LDL [显性模型: $\beta_{\text{adj}}=0.23$, 95% CI (0.01, 0.44), $P_{\text{adj}}=0.037$] 也具有相关性。结论: APOC1 基因 rs4420638 的多态性可能会对缺血性中风痰瘀证的发生和发展产生影响,其作用机制可能涉及对血脂代谢的调节。

关键词:缺血性中风;痰瘀证;载脂蛋白 C1;血脂代谢**DOI:**10.16367/j.issn.1003-5028.2024.06.0164**中图分类号:**R255.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1003-5028(2024)06-0886-07Study on the Relationship Between the Gene Polymorphism of
Apolipoprotein C1 and Lipid Metabolism in Ischemic Stroke with
Phlegm and Blood Stasis SyndromeZHAO Wanshen¹, GU Lian², ZHU Lulu¹, SONG Xiaoxiao², QIN Rui², LIANG Baoyun², SU Li¹1. Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, China, 530021; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi
University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi, China, 530022

Abstract: Objective: To investigate the relationship between gene polymorphisms of apolipoprotein C1 (APOC1) and susceptibility to ischemic stroke and clinical indicators. Methods: The study selected 533 patients with ischemic stroke from the Department of Brain Diseases II of The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine into the case group, and selected 531 healthy individ-

uals who had undergone physical examinations at the hospital's health examination center, or patients with less severe injuries from other departments or bone diseases into the control group. The *APOC1* gene rs44206 polymorphism was genotyped using Sequenom technology. Genetic association analysis was conducted using PLINK software. Results: The results showed that there was a statistically significant difference in the genotype frequencies of rs4420683 between the two groups ($\chi^2 = 8.725, P = 0.013$). However, there was no statistically significant association between the *APOC1* gene rs4420683 polymorphism and the risk of ischemic stroke with phlegm and blood stasis syndrome in the explicit model, the invisible model, and the additive model ($P > 0.05$). After age and sex were adjusted, the association remained statistically insignificant ($P_{adj} > 0.05$). After stratified analysis by gender, there was no statistically significant association between the *APOC1* gene polymorphism and the risk of ischemic stroke with phlegm and blood stasis syndrome in either males or females ($P > 0.05$); after age was adjusted, the association was still not statistically significant ($P_{adj} > 0.05$). After gender and age were adjusted, and the results showed that there was no statistically significant association between the *APOC1* gene polymorphism and blood pressure levels (systolic blood pressure and diastolic blood pressure) in ischemic stroke patients with phlegm and blood stasis syndrome ($P_{adj} > 0.05$). The rs4420683 polymorphism of the *APOC1* gene was not significantly associated with FPG and 2 hPBG levels in patients with ischemic stroke and phlegm-blood stasis syndrome ($P_{adj} > 0.05$). The *APOC1* gene polymorphism was significantly associated with the HDL level [the explicit model: $\beta = 0.09, 95\% CI(0.02, 0.16), P = 0.010$] and the LDL level [the explicit model: $\beta = 0.25, 95\% CI(0.03, 0.46), P = 0.015$] in patients with ischemic stroke with phlegm-blood stasis syndrome. The rs4420683 polymorphism was still statistically significant in association with HDL [the explicit model: $\beta_{adj} = 0.08, 95\% CI_{adj}(0.01, 0.15), P_{adj} = 0.021$] and LDL [the explicit model: $\beta_{adj} = 0.23, 95\% CI_{adj}(0.01, 0.44), P_{adj} = 0.037$] in patients with ischemic stroke with phlegm-blood stasis syndrome. Conclusion: The polymorphism of the *APOC1* gene rs44206 may have an impact on the occurrence and development of ischemic stroke with phlegm and blood stasis syndrome, and its mechanism of action may involve regulation of lipid metabolism.

Keywords: ischemic stroke; phlegm and blood stasis syndrome; apolipoprotein C1 (APOC1); lipid metabolism

缺血性脑卒中是由脑血管闭塞引起的神经系统疾病之一,是指各种脑血管病变所致的脑部血液供应障碍,导致局部脑组织缺血、缺氧坏死,而迅速出现相应神经功能缺损的一类临床综合征^[1]。缺血性脑卒中常见病因为动脉粥样硬化、心源性栓塞、小血管闭塞和其他原因^[2]。从中医角度而言,“证”是疾病发展过程中特定阶段的某种类型的病因、病性、病位的概括,同一疾病在不同的病变阶段可以有不同的临床表现。既往已有研究报道,基因多态性参与了中医证候的形成,基因组学的发展也逐渐揭示了中医证候的分子遗传学基础^[3-6]。载脂蛋白 C1 (apolipoprotein C1, APOC1) 是编码载脂蛋白 C 家族的一个成员,它被映射到 19 号染色体,位于载脂蛋白基因簇内。目前,有关 *APOC1* 基因多态性的报道比较少,主要涉及老年痴呆和冠状动脉疾病^[7-10]。Paul 等^[11] 首次发现 APOE - C1 - CII 簇中的 rs4420638 与冠状动脉粥样硬化性心脏病发生风险相关,但关于 *APOC1* 基因多态性与缺血性中风患病风险关联的研究报道并不常见,故本研究探索了 *APOC1* 基因 rs4420638 多态性在缺血性中风风险中的作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择广西中医药大学第一附属医

院脑病二科的 533 例缺血性脑卒中患者为病例组,并选择同时期该院体检中心健康体检者或者骨科及其他病势较轻的外伤患者 531 例为对照组。病例组中,男 296 例,女 237 例;年龄 (69.69 ± 9.06) 岁。对照组中,男 281 例,女 250 例;年龄 (69.35 ± 9.24) 岁。两组受试者性别构成、年龄比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 伦理审查 本研究中病例组和对照组均为中国南方汉族人群,且相互之间不存在亲缘关系。广西医科大学医学伦理委员会已经评审并通过该研究计划(伦理审批号:2013 - 12 - 01 - 1),随后启动了研究工作。受试者均自愿参与本次研究,符合相关要求。以知情同意为原则,向研究对象详细通报了该项目的过程和宗旨。

1.3 病例纳入标准 病例组:符合《各类脑血管疾病诊断要点》^[12] 的诊断标准;所有病例均经头颅 CT 及/或 MRI 检查诊断;中医证型符合《实用血瘀证诊断标准》^[13] 的相关标准。对照组:既往无神经系统疾病病史;年龄和性别分布与病例组相匹配;均为中国南方汉族人群。

1.4 病例排除标准 病例组:由动脉炎、动脉瘤、脑血管畸形、脑肿瘤、心源性、创伤性、血液疾病、代谢紊乱等引起的脑卒中;其他特殊类型的脑卒中,如出

血性脑卒中、脑梗死昏迷或失语、短暂性脑缺血发作等;合并严重肝肾功能不全、血液系统疾病、重度休克或不能合作完成各项资料的收集及相关指标测定的患者。对照组:既往有心脑血管疾病史或家族史的患者;心肝肾有严重缺陷者;有精神、行为异常等因素无法合作者完成资料收集者。

1.5 基因分型 使用北京艾德莱生物科技有限公司全血基因组 DNA 提取试剂盒,严格按其操作说明从两组受试者所采集的血样中提取血液基因组 DNA。DNA 质检通过后,转入 -80 ℃ 冰箱冷冻保存备用。利用北京博森生物科技有限公司的基因分型实验技术对候选位点进行引物设计、合成及基因型检测。APOC1:上游引物序列:5' - GGAAGATT-GAGAGACTGCCCC - 3',下游引物序列:5' - TGAT-GAGTTCCCCGAGCCTTG - 3'。

1.6 观察指标 采用真空采血管收集两组受试者空腹静脉血 4 mL,采用 HITACHI 日立 7600 全自动生化分析仪按标准化实验程序测定空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hours post-prandial blood glucose,2 hPBG)、三酰甘油(triacylglycerol,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein,VLDL)和载脂蛋白(APO - A、APO - B)等。采用迈瑞 6900 全自动血细胞分析仪测定血小板(platelet,PLT)水平;采用法

国 StAgO CaPact 血凝仪测定活化部分凝血酶原的时间(activated partial thromboplastin Time,APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、凝血酶原活动度(prothrombin activity,PTA)、凝血酶时间(thrombin time,TT)、国际标准化比率(international normalized ratio,INR)、D - 二聚体、血浆纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)等。

1.7 统计学方法 运用 SPSS 22.0 统计学软件对所有数据进行分析。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料进行 t 检验或者方差分析,组间对比进行方差分析或者非参数检验。利用 PLINK 软件运用 χ^2 检验对正常对照基因型分布进行哈温平衡分析。对数据统计方法及统计学处理作了初步探讨。利用非条件多因素 Logistic 回归模型分析 rs4420638 多态性和缺血性中风痰瘀证之间的关联性,用比值比(OR)和 95% 置信区间(95% CI)来表达关联强度。用一般线性模型对 rs4420638 基因型和各项临床指标进行相关分析。

2 结果

2.1 APOC1 基因多态性位点的基因型分布和哈温平衡检验 哈温平衡检验结果显示,对照组的 APOC1 基因 rs4420683 多态性基因分布符合哈温平衡(PHWE = 0.8179); χ^2 检验结果显示,两组受试者 rs4420683 的基因型频率比较,差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.725, P = 0.013$),见表 1。

表 1 APOC1 基因多态性位点的哈温平衡检验及基因型分布比较

位点	等位基因(小/大)	组别	<i>n</i>	AA	AG	GG	χ^2 值	<i>P</i> 值	PHWE
rs4420683	(G/A)	对照组	531	420	98	6	8.725	0.013	0.817 9
		病例组	533	404	121	0	-	-	-

2.2 APOC1 基因多态性与缺血性中风痰瘀证的易感性关联分析 在显性模型、隐形模型、加性模型中,APOC1 基因 rs4420683 多态性与缺血性中风痰

瘀证发生风险的关联性比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);经年龄、性别校正后,关联仍无统计学意义($P_{adj} > 0.05$),见表 2。

表 2 APOC1 基因多态性与缺血性中风痰瘀证易感性关联分析

rs4420638	OR(95% CI)	<i>P</i> 值	OR _{adj} (95% CI)	<i>P</i> _{adj}
显性模型	1.21(0.90,1.62)	0.21	1.22(0.91,1.64)	0.19
隐形模型	6.018e ⁻¹⁰ (0,+∞)	0.99	6.029e ⁻¹⁰ (0,+∞)	0.99
加性模型	1.12(0.84,1.49)	0.44	1.13(0.85,1.50)	0.40

注: P_{adj} 为根据性别、年龄校正后的 P 值;OR_{adj}为校正性别、年龄后的 OR 值。

2.3 APOC1 基因 rs4420683 多态性与不同性别缺血性中风痰瘀证发生风险的关联分析 按性别分层分析,在男性、女性中,APOC1 基因的多态性与缺血

性中风痰瘀证发生风险的关联均无统计学意义($P > 0.05$);校正年龄后,关联仍无统计学意义($P_{adj} > 0.05$),见表 3。

表 3 APOC1 基因多态性与男女缺血性中风痰瘀证发生风险的关联分析

性别	模型	OR(95% CI)	P 值	OR _{adj} (95% CI)	P _{adj}
男	加性模型	0.99(0.66,1.47)	0.95	1.01(0.68,1.50)	0.98
	显性模型	1.06(0.70,1.60)	0.80	1.08(0.71,1.63)	0.72
	隐形模型	5.85e ⁻¹⁰ (0,+∞)	0.99	5.50e ⁻¹⁰ (0,+∞)	0.99
	等位基因型	0.99(0.67,1.45)	0.95	—	—
女	加性模型	1.29(0.86,1.94)	0.22	1.29(0.86,1.94)	0.22
	显性模型	1.41(0.92,2.16)	0.11	1.41(0.92,2.16)	0.11
	隐形模型	6.43e ⁻¹⁰ (0,+∞)	0.99	6.40e ⁻¹⁰ (0,+∞)	0.99
	等位基因型	1.26(0.86,1.87)	0.24	—	—

注:P_{adj}为根据性别、年龄校正后的 P 值;OR_{adj}为校正性别、年龄后的 OR 值。

2.4 APOC1 基因多态性与缺血性中风痰瘀证患者
血压水平的关联分析

在校正性别、年龄后结果显示,APOC1 基因多态性与缺血性中风痰瘀证患者收

缩压、舒张压水平的相关性比较,差异均无统计学意义(P_{adj}>0.05),见表 4。

表 4 APOC1 基因多态性与缺血性中风痰瘀证患者血压水平的关联分析

变量	模型	β(95% CI)	P 值	β ^b (95% CI)	P _{adj}
SBP	显性模型	9.95(-2.65,22.54)	0.12	10.41(2.22,23.04)	0.11
DBP	显性模型	-4.68(-13.24,3.88)	0.28	-4.88(-13.35,3.60)	0.26

注:β^b:根据性别、年龄校正后的相关系数值;P_{adj}:校正性别、年龄后的 P 值。

2.5 APOC1 基因多态性与缺血性中风痰瘀证患者
血糖水平的关联分析

在校正性别、年龄后结果显示,APOC1 基因 rs4420683 多态性与缺血性中风痰

瘀证患者 FPG、2 hPBG 的相关性均无统计学意义(P_{adj}>0.05),见表 5。

表 5 APOC1 基因多态性与缺血性中风痰瘀证患者血糖水平的关联分析

变量	模型	β(95% CI)	P 值	β ^b (95% CI)	P _{adj}
FPG	显性模型	-1.11(-4.77,2.55)	0.55	-1.01(-4.68,2.67)	0.59
2 hPBG	显性模型	-0.58(-2.37,1.21)	0.53	-0.57(-2.38,1.23)	0.53

注:β^b:根据性别、年龄校正后的相关系数值;P_{adj}:校正性别、年龄后的 P 值。

2.6 APOC1 基因多态性与缺血性中风痰瘀证患者
血脂水平的关联分析

校正性别、年龄后,APOC1 基因多态性与缺血性中风痰瘀证患者的 HDL[显性模型:β=0.09,95% CI(0.02,0.16),P=0.010]、LDL[显性模型:β=0.25,95% CI(0.03,0.46),P=

0.025)]显著相关。校正性别、年龄后,rs4420683 多态性与缺血性中风痰瘀证患者 HDL[显性模型:β_{adj}=0.08,95% CI_{adj}(0.01,0.15),P_{adj}=0.021]、LDL[显性模型:β_{adj}=0.23,95% CI_{adj}(0.01,0.44),P_{adj}=0.037]仍具有相关性,见表 6。

表 6 APOC1 基因多态性与缺血性中风痰瘀证患者血脂水平的关联分析

变量	模型	β(95% CI)	P 值	β ^b (95% CI)	P _{adj}
APO - A	显性模型	0.01(-0.05,0.08)	0.72	1.59e(-0.06,0.06)	0.99
APO - B	显性模型	0.07(-0.11,0.26)	0.44	0.07(-0.11,0.26)	0.44
HDL	显性模型	0.09(0.02,0.16)	0.01	0.08(0.01,0.15)	0.02
LDL	显性模型	0.25(0.03,0.46)	0.03	0.23(0.01,0.44)	0.04
VLDL	显性模型	0.05(-0.03,0.13)	0.25	0.04(-0.04,0.12)	0.30
TC	显性模型	-0.21(-2.08,1.66)	0.82	-0.35(-2.22,1.53)	0.72
TG	显性模型	0.08(-0.10,0.26)	0.38	0.07(-0.10,0.24)	0.43

注:β^b:根据性别、年龄校正后的相关系数值;P_{adj}:校正性别、年龄后的 P 值。

2.7 *APOC1* 基因多态性与缺血性中风痰瘀证患者凝血标志物的关联分析

在校正性别、年龄后结果显示,*APOC1* 基因多态性与缺血性中风痰瘀证患者

凝血标志物的相关性比较,差异均无统计学意义($P_{\text{adj}} > 0.05$),见表 7。

表 7 *APOC1* 基因多态性与缺血性脑卒中患者凝血相关指标的关联分析

变量	模型	β (95% CI)	<i>P</i> 值	β^b (95% CI)	P_{adj}
APTT	显性模型	-0.15(-1.66,1.36)	0.84	-0.03(-1.55,1.48)	0.97
D - D	显性模型	-0.40(-1.67,0.87)	0.54	-0.37(-1.65,0.90)	0.57
FIB	显性模型	-0.06(-0.28,0.17)	0.62	-0.06(-0.28,0.17)	0.59
INR	显性模型	-0.76(-2.54,1.02)	0.40	-0.64(-2.43,1.14)	0.48
PLT	显性模型	2.93(-12.98,18.84)	0.72	0.81(-14.94,16.56)	0.92
PT	显性模型	-1.03(-2.73,0.68)	0.24	-0.93(-2.65,0.78)	0.29
PTA	显性模型	2.62(-1.35,6.60)	0.19	2.03(-1.88,5.94)	0.31
TT	显性模型	-0.99(-3.22,1.22)	0.38	-0.87(-3.10,1.36)	0.44

注: β^b :根据性别、年龄校正后的相关系数值; P_{adj} :校正性别、年龄后的 *P* 值。

3 讨论

本研究团队于前期对 *MAP2K4*、*MAPK1* 基因多态性^[14]、*KDR* 基因 rs2305948、rs223902 多态性^[15]及 *CRNKL1* 基因 rs16981448 多态性^[16]等进行相关研究,取得了一定的成果。基于之前的研究成果,本研究对 *APOC1* 基因 rs4420683 多态性与缺血性中风痰瘀证患者的 HDL、LDL 等血脂指标的相关性进行深入研究,结果提示,*APOC1* 基因 rs4420683 多态性可能影响缺血性中风痰瘀证患者高密度脂蛋白和低密度脂蛋白水平。

缺血性中风的病因病机十分复杂,但主要与风、火、痰、气、瘀有关,痰、瘀则是最重要的病理环节^[17]。《明医杂著》云:“所以古火论中风偏枯麻木、酸痛、不举诸证,以气虚死血痰饮为司。言论其病根源,以血病痰病为本也。”^[18]由此可见,痰和瘀在中风发生发展变化中相互依存、相互转化,最终导致痰瘀互结。“微观辨证”的概念于 1986 年首次提出,采用微观指标识别及辨认中医世界的“证候”,通过现代医学的诊疗技术,从微观角度认识疾病,并运用于临床实践中。中风证候的组学研究一直是现代中医领域研究的热点。目前,已有研究发现中医异病同证具有内在的生物分子依据。张贞等^[19]研究发现,在湖南地区 *MTHFR* C677T 基因型有不同分布频率,CC 型主要集中于痰瘀痹阻证组(61.22%)和气阴两虚证组(42.39%),CT 型主要为痰浊中阻证组(48.84%),并且气阴两虚证、气滞血瘀证患者与 T 等位基因突变有一定相关性。吴

庆和等^[20]发现,急性 ST 段抬高型心肌梗死痰瘀证的发生发展可能与 ApoE 基因多态性及其血脂水平相关。本研究以及上述研究结果表明,不同疾病的痰瘀证候具有不同的易感基因位点,提示缺血性中风病痰瘀证可能具有分子和遗传生物学机制。

APOC1 基因位于人染色体 19q13.2 上,有 A/A、A/G、G/G 这三种基因型。在一个 45 千碱基的簇内,包含 *APOE*、*APOC1*、*APOC2* 和 *APOC4* 基因^[21]。*APOC1* 基因多态性在包括老年痴呆和动脉粥样硬化在内的多种疾病中具有重要作用。脂质代谢异常为冠状动脉粥样硬化性心脏病和动脉粥样硬化常见的危险因素,动脉粥样硬化为脑卒中的病理基础。Luo 等^[22]研究发现,APOE - C1 - C4 - C2 中的 rs4420638 与四种类型的血脂异常(混合性高脂血症、孤立性高胆固醇血症、孤立性低 HDL、孤立性高三酰甘油血症)密切相关。Lee 等^[23]发现,基因 *APOC1*、*APOE*、*PVRL2* 和 *TOMM40* 的多态性与男性低 HDL 显著相关。Guo 等^[9]确定了 *TOMM40* - *APOC1* 区域中的 3 个 SNP(rs4420638、rs56131196、rs157582)与海马萎缩率显著关联。同时,使用基线和纵向测量,结果显示,rs4420638(G)和 rs157582(T)的次要等位基因与较低的 MMSE 评分、较高的 ADAS - cog 11 评分、较小的内嗅体积及加速的认知衰退等具有相关性。

然而,很少有研究将 *APOC1* 基因多态性与缺血性脑卒中患者内源性物质代谢联系起来。缺血性脑卒中有众多危险因素,其中血脂水平增高是缺血性脑卒中发病的重要危险因素^[24],并且大量证据表

明,血清脂质、脂蛋白浓度与动脉粥样硬化和相关血管疾病显著相关^[25]。首先,血清脂蛋白很容易穿透动脉内壁并与细胞外基质成分结合,从而促进巨噬细胞浸润和平滑肌细胞增殖。在动脉粥样硬化性等心脑血管疾病的发展过程中,脂蛋白在斑块中富集,含有一种独特的蛋白质载脂蛋白,对动脉粥样硬化有重要作用。由于载脂蛋白与纤溶酶原具有相似的结构,可推测脂蛋白参与了伤口的早期修复。细胞外基质在组织损伤时会暴露于血液,在这种情况下,脂蛋白可能会被募集到伤口以促进促炎细胞(例如,单核细胞)流入血管内皮下,通过抑制纤维蛋白溶解发挥而促血栓形成的作用^[26]。从病因病机角度来看,缺血性中风患者因血管病变、血压变化和血液病理化改变而导致血管痉挛、硬化和梗死,这是中医理论中“瘀”的病理变化的表现。另有研究表明,形成痰浊的主要生化物质基础在于血清中脂质含量的升高^[27]。痰瘀之间有着密切的关系,在一定条件下相互影响。红细胞膜的流动性会受血脂升高的影响,导致其变形能力下降,同时血液的黏滞性也会增加,而黏滞度的升高则会进一步影响血小板的聚集,从而导致瘀血的形成。因此,从血流动力学角度探讨痰饮与血瘀的关系,对临床治疗缺血性中风有一定指导意义。痰瘀证的血液循环基础在于血液的流变性发生了改变,表现为血液黏稠度、黏性、聚集性和凝固性增加,这也是痰瘀证的重要基础^[28-29]。本研究结果显示,*APOC1* 基因 rs4420638 多态性与缺血性中风痰瘀证患者 HDL 和 LDL 这两个血脂指标显著相关,推测 *APOC1* 基因 rs4420638 的多态性可能会对缺血性中风痰瘀证的发生和发展产生影响,其作用机制可能涉及对血脂代谢的调节。

综上,本研究发现 *APOC1* 基因 rs4420638 多态性可能通过影响血脂代谢而影响缺血性中风痰瘀证的发生发展,从分子生物学水平丰富了“证”的内涵,通过对痰瘀证的生物学机制进行研究,可为缺血性中风病提供从“痰瘀相关”防治的理论依据。

参考文献:

[1] PAUL S,CANDELARIO - JALIL E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: an overview of clinical and preclinical studies[J]. *Exp Neurol*,2021,335:113518.

[2] AMARENCO P,BOGOUSLAVSKY J,CAPLAN L R,et al. Classification of stroke subtypes[J]. *Cerebrovasc Dis*,

2009,27(5):493 - 501.

[3] 张梓涵,杨丽霞,贺云. 糖尿病基因多态性与中医证候相关机制研究进展[J]. *中医临床研究*,2021,13(11):129 - 132.

[4] 古联,梁宝云,周文君,等. 跨膜蛋白 63C 基因遗传多态性与缺血性脑卒中气虚证显著关联[J]. *中国老年学杂志*,2023,9(1):15 - 20.

[5] 马海骏,刘世平. 急性心肌梗死中医证候与基因多态性的研究探讨[J]. *四川中医*,2021,39(1):45 - 48.

[6] 许韵晨,王憬瑶,裴建. ApoE 基因多态性与阿尔茨海默病中医证候的相关性探讨[J]. *中华针灸电子杂志*,2020,9(4):142 - 145.

[7] VOGRINC D,GORICAR K,DOLZAN V. Genetic variability in molecular pathways implicated in Alzheimer's disease: a comprehensive review[J]. *Front Aging Neurosci*,2021,13:646901.

[8] SOYAL S M,KWIK M,KALEV O,et al. A TOMM40/APOE allele encoding APOE - E3 predicts high likelihood of late - onset Alzheimer's disease in autopsy cases[J]. *Mol Genet Genomic Med*,2020,8(8):e1317.

[9] GUO Y,XU W,LI J Q,et al. Genome - wide association study of hippocampal atrophy rate in non - demented Elders[J]. *Aging*,2019,11(22):10468 - 10484.

[10] WILLER C J,SANNA S,JACKSON A U,et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease[J]. *Nat Genet*,2008,40(2):161 - 169.

[11] ELLIOTT P,CHAMBERS J C,ZHANG W H,et al. Genetic Loci associated with C - reactive protein levels and risk of coronary heart disease[J]. *JAMA*,2009,302(1):37 - 48.

[12] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *临床和实验医学杂志*,2013,12(7):559.

[13] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 实用血瘀证诊断标准[J]. *中国中西医结合杂志*,2016,36(10):1163.

[14] 古联,吴艳丽,梁宝云,等. MAP2K4,MAPK1 基因多态性与缺血性中风不同证型患者及其血脂水平的关联分析[J]. *中医杂志*,2016,57(10):864 - 869.

[15] 古联,陈卓,李敏华,等. KDR 基因 rs2305948、rs2239702 多态性与缺血性中风、冠心病痰瘀证凝血功能的关联性研究[J]. *北京中医药大学学报*,2019,42(4):345 - 352.

[16] 古联,杨怡冰,苏莉,等. CRNKL1 基因 rs16981448 多态性与中国汉族缺血性脑卒中及其中医证候显著关联

[J]. 中国老年学杂志,2024,44(7):1549-1553.

[17] 于志洋,王飞. 缺血性中风(痰瘀互阻型)中医药研究进展[J]. 中国现代医生,2009,47(34):14-16.

[18] 余瀛鳌. 王纶及其《明医杂著》[J]. 中医杂志,1980,21(12):7-9,38.

[19] 张贞,陆小琪,卢晴晴,等. 湖南地区冠心病患者中医证型与 MTHFR C677T 基因多态性、血浆 Hcy 表达水平关系的探讨[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(2):134-139.

[20] 吴庆和,杨昌河. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者载脂蛋白 E 基因多态性与痰瘀证候相关性研究[J]. 广州中医药大学学报,2021,38(10):2062-2067.

[21] LI W H, TANIMURA M, LUO C C, et al. The apolipoprotein multigene family: biosynthesis, structure, structure-function relationships, and evolution[J]. J Lipid Res,1988,29(3):245-271.

[22] LUO H C, ZHANG X P, SHUAI P, et al. Genetic variants influencing lipid levels and risk of dyslipidemia in Chinese population[J]. J Genet,2017,96(6):985-992.

[23] LEE Y H, CHANG Y S, HSIEH C C, et al. APOE and KLF14 genetic variants are sex-specific for low high-density lipoprotein cholesterol identified by a genome-wide association study [J]. Genet Mol Biol, 2022, 45(1):e20210280.

[24] LAUER S J, WALKER D, ELSHOUBAGY N A, et al. Two copies of the human apolipoprotein C - I gene are linked closely to the apolipoprotein E gene [J]. J Biol Chem,1988,263(15):7277-7286.

[25] PUIG N, CAMPS - RENOM P, SOLE A, et al. Electro-negative LDL is associated with plaque vulnerability in patients with ischemic stroke and carotid atherosclerosis [J]. Antioxidants,2023,12(2):438.

[26] CHE B Z, ZHONG C K, ZHANG R J, et al. Triglyceride - glucose index and triglyceride to high - density lipoprotein cholesterol ratio as potential cardiovascular disease risk factors: an analysis of UK biobank data [J]. Cardiovasc Diabetol,2023,22(1):34.

[27] TSIMIKAS S. A test in context: lipoprotein (a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies [J]. J Am Coll Cardiol,2017,69(6):692-711.

[28] 黄焱明. 中风患者的血脂变化及其与中医辨证关系的研究[J]. 中国医药学报,1996,11(3):10-11,63.

[29] 柳永敏. 谈痰阻血瘀与中风[J]. 中国中医药现代远程教育,2013,11(17):123-126.

收稿日期:2024-01-15

作者简介:赵万燊(1996-),男,陕西商洛人,硕士研究生。

通信作者:苏莉,E-mail:suli2018@hotmail.com

(编辑:倪婷婷)