

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.15.005

文章编号 : 1005-8982 (2025) 15-0031-07

继发性肾病专题·论著

PAI-1 基因多态性与糖尿病肾病患者并发脑梗死的关系研究*

张红月¹, 贾晶², 刘艳鑫¹

[大庆龙南医院(齐齐哈尔医学院第五附属医院) 1.临床药学科, 2. 肾内科,
黑龙江 大庆 163453]

摘要: 目的 探讨纤溶酶原激活剂抑制物-1(PAI-1)基因多态性与糖尿病肾病(DN)患者并发脑梗死的关系。**方法** 回顾性2020年1月—2023年12月大庆龙南医院收治的149例DN患者的资料, 其中DN并发脑梗死患者68例(DN并发脑梗死组)、单纯DN患者81例(DN未并发脑梗死组)。比较两组患者PAI-1基因多态性; 采用多因素一般Logistic回归分析DN患者并发脑梗死的影响因素; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析PAI-1基因多态性预测DN患者并发脑梗死的价值。**结果** 两组患者PAI-1基因的4G/4G、4G/5G和5G/5G基因频率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); DN并发脑梗死组PAI-1基因的4G/4G基因频率高于DN未并发脑梗死组。两组患者PAI-1基因的4G等位基因和5G等位基因构成比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); DN并发脑梗死组的4G等位基因构成高于DN未并发脑梗死组($P < 0.05$)。两组的性别构成、年龄、体质质量指数、吸烟率、饮酒率、高血压患病率、高脂血症患病率、冠心病患病率、收缩压、舒张压、既往用药史构成、T2DM病程、糖化血红蛋白水平、心脑血管事件发生率、UAER水平、残余肾功能水平、24 h尿量、残余肾小球滤过率、CysC水平、血红蛋白水平、血清白蛋白水平、血肌酐水平、血尿酸水平、血尿素氮水平、血钙水平、血磷水平、空腹血糖水平、TG水平和HDL-C水平的比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。DN并发脑梗死组的透析龄、TC水平、LDL-C水平、纤维蛋白原水平、同型半胱氨酸水平均高于DN未并发脑梗死组($P < 0.05$), DN并发脑梗死组的尿素清除指数低于DN未并发脑梗死组($P < 0.05$)。多因素一般Logistic回归分析显示, PAI-1基因4G/4G基因型[$\hat{OR} = 5.859$ (95% CI: 2.003, 17.142)]、透析龄大[$\hat{OR} = 4.545$ (95% CI: 1.870, 11.046)]、LDL-C水平高[$\hat{OR} = 3.951$ (95% CI: 1.626, 9.603)]均为DN患者并发脑梗死的危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线结果显示, 透析龄、LDL-C、PAI-1基因多态性单一及联合预测DN患者并发脑梗死的敏感性分别为77.78%(95% CI: 0.676, 0.853)、87.65%(95% CI: 0.782, 0.921)、85.19%(95% CI: 0.750, 0.921)、92.59%(95% CI: 0.853, 0.964), 特异性分别为75.00%(95% CI: 0.647, 0.833)、70.59%(95% CI: 0.600, 0.800)、67.65%(95% CI: 0.562, 0.781)、85.29%(95% CI: 0.765, 0.914), 曲线下面积分别为0.810(95% CI: 0.740, 0.880)、0.853(95% CI: 0.790, 0.916)、0.764(95% CI: 0.684, 0.844)、0.939(95% CI: 0.900, 0.978)。**结论** PAI-1基因4G/4G基因型、透析龄、LDL-C与DN患者并发脑梗死有关, 三者联合预测DN患者并发脑梗死的效能良好。

关键词: 糖尿病肾病; 脑梗死; 纤溶酶原激活剂抑制物-1; 基因多态性

中图分类号: R692.9; R587.2

文献标识码: A

Association between PAI-1 gene polymorphisms and cerebral infarction in patients with diabetic nephropathy*

Zhang Hong-yue¹, Jia Jing², Liu Yan-xin¹

[1. Department of Clinical Pharmacy; 2. Department of Nephrology, Daqing Longnan Hospital

收稿日期: 2025-02-28

*基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题(No: 20230303050025)

(Fifth Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College), Daqing, Heilongjiang 163453, China]

Abstract: Objective To investigate the relationship between plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphisms (4G/5G) and cerebral infarction (CI) in patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** Data from 149 DN patients admitted between January 2020 and December 2023 were reviewed: 68 with CI (CI group) and 81 without CI (non-CI group). PAI-1 4G/5G genotype and allele frequencies were determined. Clinical and laboratory data were compared. Multivariate logistic regression identified CI risk factors. ROC analysis evaluated the predictive value of PAI-1 polymorphisms alone and combined with other factors. **Results** Genotype (4G/4G, 4G/5G, 5G/5G) and allele (4G, 5G) distributions differed significantly between groups ($P < 0.05$). The CI group had a higher frequency of the 4G/4G genotype and 4G allele ($P < 0.05$). The CI group had longer dialysis vintage, higher TC, LDL-C, fibrinogen, homocysteine levels, and lower urea clearance index (Kt/V) ($P < 0.05$). Multivariate analysis identified 4G/4G genotype [$\hat{OR} = 5.859$ (95% CI: 2.003, 17.142)], longer dialysis vintage [$\hat{OR} = 4.545$ (95% CI: 1.870, 11.046)], and high LDL-C [$\hat{OR} = 3.951$ (95% CI: 1.626, 9.603)] as independent risk factors for CI. ROC analysis showed sensitivities for dialysis vintage, LDL-C, PAI-1 polymorphism, and their combination predicting CI were 77.78% (95% CI: 0.676, 0.853), 87.65% (95% CI: 0.782, 0.921), 85.19% (95% CI: 0.750, 0.921), and 92.59% (95% CI: 0.853, 0.964), respectively. Specificities were 75.00% (95% CI: 0.647, 0.833), 70.59% (95% CI: 0.600, 0.800), 67.65% (95% CI: 0.562, 0.781), and 85.29% (95% CI: 0.765, 0.914), respectively. AUCs were 0.810 (95% CI: 0.740, 0.880), 0.853 (95% CI: 0.790, 0.916), 0.764 (95% CI: 0.684, 0.844), and 0.939 (95% CI: 0.900, 0.978), respectively. **Conclusion** The PAI-1 4G/4G genotype, dialysis vintage, and LDL-C are associated with CI in DN patients. Their combination demonstrates excellent predictive performance.

Keywords: diabetic nephropathy; cerebral infarction; plasminogen activator inhibitor-1; gene polymorphism

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病患者常见的慢性并发症之一,是影响全球糖尿病患者健康的重要难题^[1-2]。心脑血管事件是导致DN患者死亡的主要原因,超过50%的已知死亡与心脑血管事件相关,其中脑梗死是临床较常见的并发症^[3-4]。目前临床尚缺乏早期识别DN患者并发脑梗死的指标,找寻识别DN并发脑梗死的安全、高效的指标有利于临床针对高危患者及时地干预,改善DN患者预后。DN患者并发脑梗死的机制涉及多个因素,近期研究指出个体遗传因素在脑血管疾病中具有重要作用^[5]。纤溶酶原激活剂抑制物-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)是一种重要的纤溶酶系统调节因子,通过抑制纤溶酶原激活剂的活性而影响血栓溶解。PAI-1基因变化可导致其蛋白表达水平改变,进而影响血栓形成和溶解过程,从而增加脑梗死发生风险。相关研究显示,PAI-1基因启动区4G/5G多态性与血栓栓塞、肾病的发生密切相关^[6-7]。但目前关于PAI-1基因多态性与DN患者并发脑梗死的关系及其对DN患者并发脑梗死的预测价值尚缺乏报道。鉴于此,本研究拟探讨PAI-1基因多态性对DN患者并发脑梗死的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2020年1月—2023年12月大庆龙南医院收治的149例DN患者的资料,其中,DN并发脑梗死患者68例(DN并发脑梗死组)、单纯DN患者81例(DN未并发脑梗死组)。纳入标准:①符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[8]中T2DM诊断标准;②符合《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》^[9]中DN诊断标准;③符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[10]中脑梗死诊断标准;④进行维持性血液透析治疗;⑤年龄>18岁;⑥临床资料完整;⑦患者对本研究知情同意并签署知情同意书。排除标准:①伴有脑炎、颅内动脉瘤、脑血管畸形、脑内出血及活动性内出血者;②有颅脑手术史、桥接血管内治疗史、肾移植手术者;③有重要脏器功能障碍、阿尔茨海默病、帕金森病等疾病者;④有免疫缺陷、传染性疾病、血液系统疾病者;⑤有先天性心脏病、原发性肾脏疾病者;⑥短暂性脑缺血发作者;⑦入院不足24 h死亡或转院者;⑧无法配合完成本研究者。本研究经医院医学伦理委员会审核批准(伦理审批号:2023-01-088-H01)

1.2 方法

1.2.1 维持性血液透析治疗方案 一次性透析器膜材料为聚砜膜(面积为 $1.3\sim1.5\text{ m}^2$), 标准碳酸氢钠透析液, 血流量为 $200\sim300\text{ mL/min}$, 3次/周, 4 h/次, 透析中使用普通肝素或低分子肝素抗凝。

1.2.2 资料收集 包括性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、基础疾病、收缩压、舒张压、既往用药史、T2DM 病程、糖化血红蛋白、透析龄、心脑血管事件史、尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)、残余肾功能、24 h 尿量、残余肾小球滤过率、尿素清除指数、胱抑素 C(Cystatin C, CysC)、血红蛋白、血清白蛋白、血肌酐、血尿酸、血尿素氮、血钙、血磷、空腹血糖、甘油三酯(Triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、纤维蛋白原、同型半胱氨酸。

1.2.3 PAI-1 基因多态性测定 患者入院后使用 EDTA 抗凝剂的真空采血管采集空腹静脉血 4 mL , 颠倒 EDTA 抗凝管数次混匀, 保证抗凝效果, 并在抗凝管外部标签纸上详细登记好血样信息, 备用。未能及时检测的全血样本置于 $2\sim8\text{ }^\circ\text{C}$ 保存, 且不超过7 d。采用“一步法”处理样本并上机检测:试剂室温静置溶化, 瞬时离心, 备用全血颠倒混匀, 吸取 $10\text{ }\mu\text{L}$ 加入到 $400\text{ }\mu\text{L}$ 样本萃取液(CQ-ENH型)中混匀, 静置1 min样本变为褐色, 取 $1.0\text{ }\mu\text{L}$ 样本加入到试剂管壁, 离心, 上机检测。实验采用改良的液态匀相原位杂交技术, 在多通道荧光定量分析仪上进行基因检测;在杂交中有两个温控过程:90~95 $^\circ\text{C}$ 变性, DNA 双链打开形成两条单链;60 $^\circ\text{C}$ 退火, 特异性双Z型探针和DNA 单链进行原位杂交, 目标探针杂交目标基因位点, 定位探针杂交临近基因位点。双Z探针杂交后, 立体构型荧光放大系统发光并被捕捉, 经过曲线分析后解读成基因型别。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用 χ^2 检验; 影响因素的分析采用多因素一般 Logistic 回归模型。绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic,

ROC) 曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料比较

两组患者的性别构成、年龄、体质量指数、吸烟率、饮酒率、高血压患病率、高脂血症患病率、冠心病患病率、收缩压、舒张压、既往用药史构成、T2DM 病程、糖化血红蛋白水平、心脑血管事件发生率、UAER 水平、残余肾功能水平、24 h 尿量、残余肾小球滤过率、CysC 水平、血红蛋白水平、血清白蛋白水平、血肌酐水平、血尿酸水平、血尿素氮水平、血钙水平、血磷水平、空腹血糖水平、TG 水平和 HDL-C 水平的比较, 经 t/χ^2 检验, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组的透析龄、TC 水平、LDL-C 水平、纤维蛋白原水平、同型半胱氨酸水平和尿素清除指数的比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义($P<0.05$); DN 并发脑梗死组的透析龄、TC 水平、LDL-C 水平、纤维蛋白原水平、同型半胱氨酸水平均高于 DN 未并发脑梗死组, DN 并发脑梗死组的尿素清除指数低于 DN 未并发脑梗死组。见表 1。

2.2 两组 PAI-1 基因多态性比较

PAI-1 基因的基因型频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($\chi^2=0.123, P=0.351$)。DN 并发脑梗死组与 DN 未并发脑梗死组 PAI-1 基因的 4G/4G、4G/5G 和 5G/5G 基因频率构成比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义($P<0.05$); DN 并发脑梗死组 PAI-1 基因 4G/4G 基因频率高于 DN 未并发脑梗死组。DN 并发脑梗死组与 DN 未并发脑梗死组 PAI-1 基因 4G 等位基因和 5G 等位基因构成比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义($P<0.05$); DN 并发脑梗死组 PAI-1 基因 4G 等位基因构成高于 DN 未并发脑梗死组。见表 2。

2.3 DN 患者并发脑梗死的影响因素分析

以 DN 患者是否并发脑梗死(否 = 0, 是 = 1) 为因变量, PAI-1 基因型(5G/5G 基因型和 4G/5G 基因型 = 0, 4G/4G 基因型 = 1) 及透析龄、TC 水平、LDL-C 水平、尿素清除指数、纤维蛋白原水平和同型半胱氨酸水平(均为实测值) 为自变量, 进行多因素一般 Logistic 回归分析, 结果显示: PAI-1 基因 4G/4G

表1 两组患者基本资料比较

组别	n	男/女/例	年龄≥60岁例(%)	体质质量指数≥25 kg/m ² 例(%)	吸烟史例(%)	饮酒史例(%)	基础疾病例(%)		
							高血压	高脂血症	冠心病
DN并发脑梗死组	68	47/21	48(70.59)	46(67.65)	32(47.06)	23(33.82)	32(47.06)	36(52.94)	8(11.76)
DN未并发脑梗死组	81	48/33	47(58.02)	45(55.56)	28(34.57)	18(22.22)	30(37.04)	34(41.98)	5(6.17)
χ^2 / t 值		1.556	2.525	2.273	2.398	2.495	1.528	1.785	1.451
P值		0.212	0.112	0.132	0.121	0.114	0.216	0.182	0.228
组别		收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	既往用药史			T2DM病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	糖化血红蛋白/ (%, $\bar{x} \pm s$)	透析龄/(年, $\bar{x} \pm s$)
				降压药	抗凝药	降血脂药			
DN并发脑梗死组		132.41 ± 5.13	81.54 ± 4.58	32	6	33	15.98 ± 2.57	7.71 ± 1.28	8.21 ± 1.36
DN未并发脑梗死组		131.53 ± 5.09	80.69 ± 4.32	28	3	31	15.32 ± 2.41	7.54 ± 1.16	7.37 ± 1.18
χ^2 / t 值		1.047	1.164	0.537	2.398	1.587	1.615	0.850	4.037
P值		0.297	0.246	0.464	0.121	0.208	0.108	0.397	0.000
组别		心脑血管事 件史 例(%)	UAER/(mg/ 24 h, $\bar{x} \pm s$)	残余肾功能/ (mL/min, $\bar{x} \pm s$)	24 h 尿量/(mL, $\bar{x} \pm s$)	残余肾小球滤过率/[mL/ (min·1.73m ²), $\bar{x} \pm s$]	尿素清除指 数 ($\bar{x} \pm s$)	CysC/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	
DN并发脑梗死组		16(23.53)	39.85 ± 5.23	10.21 ± 1.53	715.96 ± 105.94	7.63 ± 1.08	2.24 ± 0.35	16.51 ± 2.32	
DN未并发脑梗死组		12(14.81)	38.68 ± 4.81	9.96 ± 1.48	739.12 ± 116.84	7.85 ± 1.17	2.57 ± 0.42	16.03 ± 2.19	
χ^2 / t 值		1.840	1.421	1.011	1.257	1.184	5.149	1.297	
P值		0.175	0.157	0.314	0.211	0.238	0.000	0.197	
组别		血红蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	血清白蛋白/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	血肌酐/($\mu\text{mol}/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	血尿酸/($\mu\text{mol}/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	血尿素氮/(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	血钙/(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	血磷/(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	
DN并发脑梗死组		115.63 ± 12.49	41.69 ± 6.59	598.69 ± 85.49	351.23 ± 41.02	19.58 ± 3.26	2.45 ± 0.41	1.79 ± 0.29	
DN未并发脑梗死组		118.48 ± 13.02	42.78 ± 7.01	583.94 ± 82.16	343.54 ± 40.03	19.01 ± 3.18	2.39 ± 0.38	1.75 ± 0.27	
χ^2 / t 值		1.356	0.971	1.072	1.155	1.077	0.926	0.871	
P值		0.177	0.333	0.286	0.250	0.283	0.356	0.385	
组别		空腹血糖/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	纤维蛋白原/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	同型半胱氨酸/ ($\mu\text{mol}/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	
DN并发脑梗死组		5.95 ± 0.85	2.23 ± 0.35	5.36 ± 0.74	1.42 ± 0.23	3.47 ± 0.61	3.41 ± 0.48	15.96 ± 2.13	
DN未并发脑梗死组		5.81 ± 0.82	2.18 ± 0.32	5.01 ± 0.65	1.48 ± 0.25	3.05 ± 0.52	3.19 ± 0.41	14.12 ± 2.01	
χ^2 / t 值		1.021	0.910	3.073	1.513	4.537	3.018	5.416	
P值		0.309	0.364	0.003	0.132	0.000	0.003	0.000	

表2 两组PAI-1基因型分布比较 例(%)

组别	n	基因型			等位基因		
		4G/4G	4G/5G	5G/5G	4G	5G	
DN并发脑梗死组	68	34(50.00)	24(35.29)	10(14.71)	92(67.65)	44(32.35)	
DN未并发脑梗死组	81	16(19.75)	22(27.16)	43(53.09)	54(33.33)	108(66.67)	
χ^2 值			26.179			34.834	
P值			0.000			0.000	

基因型[$\hat{\text{OR}} = 5.859$ (95% CI: 2.003, 17.142)]、透析龄大 [$\hat{\text{OR}} = 4.545$ (95% CI: 1.870, 11.046)]、LDL-C

水平高 [$\hat{\text{OR}} = 3.951$ (95% CI: 1.626, 9.603)] 均为 DN 患者并发脑梗死的危险因素 ($P < 0.05$)。见表3。

表3 影响DN患者并发脑梗死的多因素一般Logistic回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	$\hat{\text{OR}}$ 值	95% CI	
						下限	上限
PAI-1基因多态性	1.768	0.301	34.505	0.000	5.859	2.003	17.142
透析龄	1.514	0.269	31.677	0.000	4.545	1.870	11.046
LDL-C	1.374	0.213	41.612	0.000	3.951	1.626	9.603

2.4 透析龄、LDL-C、PAI-1基因多态性单一及联合预测DN患者并发脑梗死的价值分析

ROC曲线结果显示,透析龄、LDL-C、PAI-1基因多态性单一及联合预测DN患者并发脑梗死的

敏感性分别为77.78%、87.65%、85.19%、92.59%,特异性分别为75.00%、70.59%、67.65%、85.29%,曲线下面积分别为0.810、0.853、0.764、0.939。见表4和图1。

表4 透析龄、LDL-C、PAI-1基因多态性单一及联合对DN患者并发脑梗死的预测效能

指标	临界值	曲线下面积	95% CI		敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI		<i>P</i> 值
			下限	上限		下限	上限		下限	上限	
透析龄	≥8年	0.810	0.740	0.880	77.78	0.676	0.853	75.00	0.647	0.833	0.000
LDL-C	≥3.47 mmol/L	0.853	0.790	0.916	87.65	0.782	0.921	70.59	0.600	0.800	0.000
PAI-1基因多态性	4G/4G	0.764	0.684	0.844	85.19	0.750	0.921	67.65	0.562	0.781	0.000
联合检测		0.939	0.900	0.978	92.59	0.853	0.964	85.29	0.765	0.914	0.000

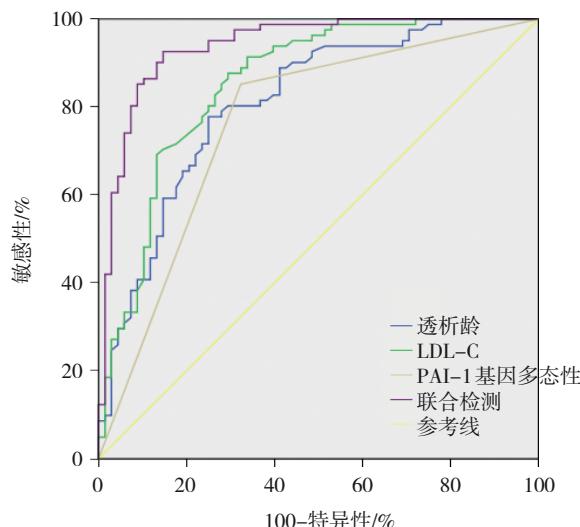


图1 透析龄、LDL-C、PAI-1基因多态性预测DN患者并发脑梗死的ROC曲线

3 讨论

DN患者的高血糖状态会损害血管内皮细胞,造成血管扩张能力下降、血管壁增生、血管壁硬化等病理改变,血管功能损伤可增加动脉硬化和血管病变的风险,这是脑梗死的直接诱因之一;其次, DN会导致肾功能下降,使体内水钠潴留、血容量增加,从而增加高血压和心血管疾病的发生率,

进而增加脑梗死的危险性;此外, DN患者血液透析可出现电解质紊乱症状,造成血管狭窄,是脑血管疾病的危险因素^[11-14]。PAI-1基因多态性可影响PAI-1蛋白的表达水平和活性,进而影响血栓形成和溶解过程,增加脑梗死发生风险。

本研究结果显示,DN并发脑梗死组PAI-1基因的4G/4G基因频率、4G等位基因频率均高于DN未并发脑梗死组,提示PAI-1基因4G/4G基因型可能与DN并发脑梗死有关。PAI-1通过抑制纤溶酶原激活剂(tPA/uPA)活性调控纤溶平衡。4G/4G基因型携带者PAI-1转录活性增强,血浆PAI-1水平升高,导致纤维蛋白溶解能力下降,血栓形成风险增加^[15-16]。PAI-1不仅是血栓调节因子,还是DN进展的重要核心参与者。糖基化终产物通过激活NF-κB通路,促进PAI-1的转录,进而抑制纤溶活性,导致肾小球内微血栓的形成^[17]。此外,PAI-1通过抑制基质金属蛋白酶的活性,促进细胞外基质的积累,加速肾小球硬化,从而加重肾脏损害^[18]。本研究多因素一般Logistic回归分析显示PAI-1基因型多态性、透析龄、LDL-C是影响DN患者并发脑梗死的因素,提示并印证PAI-1基因型多态性、透析龄、LDL-C与DN患者并发脑梗死有关,

PAI-1 基因检测联合透析龄、LDL-C 等临床指标, 可为 DN 患者制订分层管理策略提供依据。DN 透析龄长者长期积累代谢产物, 血液中高磷、高钙等异常代谢产物可导致血管内皮损伤和炎症反应, 促进动脉粥样硬化的形成, 增加脑梗死发生风险。LDL-C 水平高可引起动脉内脂质沉积, 形成动脉粥样硬化斑块, 这些斑块堆积在血管壁上, 逐渐增大、硬化和破裂, 导致血管狭窄和阻塞, 最终引发脑梗死; 高水平的 LDL-C 在血管壁内沉积会引发炎症反应, 炎症反应使斑块变得不稳定, 增加其破裂的风险, 斑块破裂可使血液中的血小板和其他凝血因子聚集在破裂处, 形成血栓, 进一步堵塞血管, 增加脑梗死发生风险。LEE 等^[19]研究显示, 降低 LDL-C 水平可降低脑血管意外风险。KHAN 等^[20]研究显示, LDL-C < 70 mg/dL 可降低主要心脑血管事件发生风险和病死率。

PAI-1 位于人类第七染色体(7q21.3-22)上, PAI-1 是组织纤溶酶原激活剂和尿激酶的主要抑制剂, 主要功能是将纤溶酶原转化为纤溶酶, 纤维蛋白溶解是纤维蛋白降解的重要过程, 主要受 PAI-1 调节, 纤维蛋白溶解是保持血管通畅并降解细胞外基质的重要物质^[21]。特定的单核苷酸多态性与脑卒中和其他疾病的风险相关, 启动子是调节基因表达的重要遗传区域之一, 且启动子包含功能相关的多态性位点, PAI-1 启动子区域中常见的 rs1799889 “4G” 等位基因与 PAI-1 转录增加有关, 被认为是抑制纤溶酶原激活的独立标志物, PAI-1 基因遗传多态性启动子 -675 位的 4G > 5G, 4G 等位基因增加可增加启动子活性和 mRNA 表达, 影响血浆中 PAI-1 水平, 进而影响纤溶酶系统的平衡及血栓形成和溶解过程, 增加血栓形成风险, 从而促进脑梗死发生。胡常晖等^[22]研究显示, PAI-1 基因 4G/5G 位点的 4G/4G 基因型均与老年慢性肾衰竭的发生相关。CHOI 等^[23]研究显示, PAI-1 基因 -675 4G>5G 与脑卒中患病率有关。DAYCO 等^[24]研究显示, PAI-1 基因 4G/5G 多态性与复发性缺血性脑卒中有关, 4G/4G 基因型缺血性脑卒中发生风险高。MAHMUTBEGOVIC 等^[25]研究显示, PAI-1 基因 4G/4G 基因型和 4G 等位基因频率过度表达与脑卒中有关。ROC 曲线结果显示, 透析龄、LDL-C、PAI-1 基因多态性单一及联合预测 DN 患

者并发脑梗死的敏感性分别为 77.78%、87.65%、85.19%、92.59%, 特异性分别为 75.00%、70.59%、67.65%、85.29%, 曲线下面积分别为 0.810、0.853、0.764、0.939, 表明基于 PAI-1 基因多态性对 DN 患者并发脑梗死的预测效能良好。

综上所述, PAI-1 基因 4G/4G 基因型、透析龄、LDL-C 与 DN 患者并发脑梗死有关, 三者联合预测 DN 患者并发脑梗死的效能良好。PAI-1 基因位点多态性与 DN 患者并发脑梗死的关系尚未完善阐明, 其病理机制仍需后续研究进一步证实。此外单个基因影响有限, 后续仍需收集更多的样本量, 并扩大 SNP 位点数量进行更深入研究。

参 考 文 献 :

- [1] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762-784.
- [2] BARUTTA F, BELLINI S, GRUDEN G. Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy[J]. Clin Sci (Lond), 2022, 136(7): 493-520.
- [3] KAZE A D, JAAR B G, FONAROW G C, et al. Diabetic kidney disease and risk of incident stroke among adults with type 2 diabetes[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 127.
- [4] AGARWAL R, TU W Z, FARJAT A E, et al. Impact of finerenone-induced albuminuria reduction on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes : a mediation analysis[J]. Ann Intern Med, 2023, 176(12): 1606-1616.
- [5] 朱俊杰, 王海煌, 李建民, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与出血性脑卒中相关性的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(23): 3763-3772.
- [6] WANG Z R, KONG L J, LUO G J, et al. Clinical impact of the PAI-1 4G/5G polymorphism in Chinese patients with venous thromboembolism[J]. Thromb J, 2022, 20(1): 68.
- [7] ONUR CURA D, YILDIZ S, ATAMAN E, et al. Relationship between plasminogen activator inhibitor-1 gene alterations and fibrosis in peritoneal dialysis patients[J]. Ther Apher Dial, 2021, 25(1): 97-102.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [9] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304.
- [10] 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.
- [11] AGARWAL R, FILIPPATOS G, PITT B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis[J]. Eur Heart J, 2022, 43(6): 474-484.

- [12] YANG J L, ZHANG X L, WANG L N. Effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Nephrol, 2022, 97(1): 18-26.
- [13] NAAMAN S C, BAKRIS G L. Diabetic nephropathy: update on pillars of therapy slowing progression[J]. Diabetes Care, 2023, 46(9): 1574-1586.
- [14] LIU J L, ZHANG L, HUANG Y, et al. Epsin1-mediated exosomal sorting of Dll4 modulates the tubular-macrophage crosstalk in diabetic nephropathy[J]. Mol Ther, 2023, 31(5): 1451-1467.
- [15] ZHANG Q, JIN Y R, LI X M, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism - a meta-analysis and systematic review[J]. Vasa, 2020, 49(2): 141-146.
- [16] CHIU D, WEINBERGER J. Cerebral venous sinus thrombosis and acute myocardial infarction in a patient with PAI-1 4G/4G homozygosity[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(11): 105250.
- [17] TANG G Y, LI S, ZHANG C, et al. Clinical efficacies, underlying mechanisms and molecular targets of Chinese medicines for diabetic nephropathy treatment and management[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(9): 2749-2767.
- [18] OGINO S, YOSHIKAWA K, NAGASE T, et al. Roles of the mechanosensitive ion channel Piezo1 in the renal podocyte injury of experimental hypertensive nephropathy[J]. Hypertens Res, 2024, 47(3): 747-759.
- [19] LEE M, CHEUNG C Y, WU Y L, et al. Association between intensity of low-density lipoprotein cholesterol reduction with statin-based therapies and secondary stroke prevention: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(4): 349-358.
- [20] KHAN S U, KHAN M U, VIRANI S S, et al. Efficacy and safety for the achievement of guideline-recommended lower low-density lipoprotein cholesterol levels: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Prev Cardiol, 2022, 28(18): 2001-2009.
- [21] ALTALHI R, PECHLIVANI N, AJJAN R A. PAI-1 in diabetes: pathophysiology and role as a therapeutic target[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 3170.
- [22] 胡常晖, 侯微, 张建军, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶和纤溶酶原激活剂抑制物基因多态性与老年慢性肾衰竭的相关性[J]. 中国临床保健杂志, 2023, 26(5): 646-650.
- [23] CHOI G H, CHO S H, AN H J, et al. Association between PAI-1 polymorphisms and ischemic stroke in a South Korean case-control cohort[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 8041.
- [24] DAYCO J, ATAYA T, TIDWELL C, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism presenting as recurrent ischemic stroke: the microthrombi shower[J]. Cureus, 2022, 14(4): e23828.
- [25] MAHMUTBEGOVIC N, MEHICEVIC A, ADLER G, et al. Bosnian study on markers of ischaemic stroke in adults 20-50 years old (SMISAO): preliminary report[J]. Folia Biol (Praha), 2020, 66(5-6): 169-178.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 张红月, 贾晶, 刘艳鑫. PAI-1基因多态性与糖尿病肾病患者并发脑梗死的关系研究[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(15): 31-37.

Cite this article as: ZHANG H Y, JIA J, LIU Y X. Association between PAI-1 gene polymorphisms and cerebral infarction in patients with diabetic nephropathy[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(15): 31-37.