

• 临床研究 Clinical research •

急性冠状动脉综合征 PCI 患者激酶插入结构域受体
rs2305948 多态性与氯吡格雷抵抗的关系

师 森, 常建亮, 朱星宇, 冯 倩, 陈素艳, 李森林

【摘要】 目的 探讨急性冠状动脉综合征经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者激酶插入结构域受体(KDR)*rs2305948* 多态性与氯吡格雷抵抗(CR)的关系。**方法** 选取 2022 年 9 月至 2023 年 9 月张家口市第一医院收治的 468 例急性冠状动脉综合征患者为研究对象。所有患者均接受 PCI 治疗,术后服用氯吡格雷。统计 CR 发生情况,分析影响 PCI 患者 CR 发生的因素,KDR *rs2305948* 多态性预测 PCI 患者发生 CR 的价值。**结果** 468 例急性冠状动脉综合征患者中有 116 例(24.79%)发生 CR。Logistic 回归分析结果显示,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) (95%CI = 1.420~8.390, OR = 3.452)、血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)-2(95%CI = 1.374~8.118, OR = 3.340)、KDR *rs2305948* T/T 基因型(95%CI = 1.677~9.905, OR = 4.076)和 T 等位基因(95%CI = 1.390~8.207, OR = 3.377)是影响 PCI 患者 CR 的独立因素(均 $P < 0.05$)。受试者工作特征曲线(ROC)分析结果显示,KDR *rs2305948* T/T 基因型预测 PCI 患者发生 CR 的灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)分别为 75.86%、70.45%、0.773(95%CI = 0.666~0.880)。**结论** PCI 患者发生 CR 风险高。KDR *rs2305948* 多态性与 PCI 患者 CR 相关。KDR *rs2305948* 多态对 PCI 患者发生 CR 有一定的预测价值。

【关键词】 激酶插入结构域受体;*rs2305948*;经皮冠状动脉介入治疗;氯吡格雷抵抗

中图分类号:R543 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2025)-002-0170-06

Relationship between kinase insert domain receptor *rs2305948* polymorphism and clopidogrel resistance in patients with acute coronary syndrome after receiving percutaneous coronary intervention SHI Miao, CHANG Jianliang, ZHU Xingyu, FENG Qian, CHEN Suyan, LI Senlin. Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei Province 075000, China

Corresponding author: LI Senlin, E-mail: lisenlinlisenlin@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between kinase insert domain receptor (KDR) *rs2305948* polymorphism and clopidogrel resistance (CR) in patients with acute coronary syndrome after receiving percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 468 patients with acute coronary syndrome, who were admitted to the Zhangjiakou Municipal First Hospital of China from September 2022 to September 2023, were selected as the subjects of study. All patients received PCI treatment and took medication of clopidogrel after the treatment. The occurrence of CR was recorded. The factors influencing the occurrence of CR were analyzed. The clinical significance of KDR *rs2305948* polymorphism in predicting CR in patients with acute coronary syndrome after receiving PCI was evaluated. **Results** Of 468 patients with acute coronary syndrome, 116 (24.79%) developed CR. Logistic multivariate regression analysis indicated that low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C, 95% CI = 1.420-8.390, OR = 3.452), type 2 vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR-2, 95% CI = 1.374-8.118, OR = 3.340), KDR *rs2305948* T/T genotype (95% CI = 1.677-9.905, OR = 4.076), and T allele (95% CI = 1.390-8.207, OR = 3.377) were the independent factors influencing the occurrence of CR in patients with acute coronary syndrome after receiving PCI (all $P < 0.05$). Receiver operating

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2025.02.010

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20211610),张家口市市级科技计划自筹经费项目(2221124D)

作者单位:075000 河北张家口 河北北方学院(师 森、常建亮、朱星宇);张家口市第一医院心血管内科(冯 倩、李森林),电生理室(陈素艳)

通信作者:李森林 E-mail: lisenlinlisenlin@sina.com

characteristic (ROC) curve analysis showed that the sensitivity, specificity, and area under ROC curve (AUC) of the T/T genotype of KDR *rs2305948* in predicting CR in patients with acute coronary syndrome after receiving PCI were 75.86%, 70.45%, and 0.773 (95% CI = 0.666-0.880) respectively.

Conclusion In patients with acute coronary syndrome after receiving PCI, the risk of developing CR is higher. The KDR *rs2305948* polymorphism is correlated with CR in patients with acute coronary syndrome after receiving PCI, and it has a certain predictive value for CR.

【Key words】 kinase insertion domain receptor; *rs2305948*; percutaneous coronary intervention; clopidogrel resistance

急性冠状动脉综合征发病率和病死率高,部分患者甚至可直接死亡^[1-2],经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是常用治疗方案之一^[3]。术后临床多使用氯吡格雷等药物进行常规抗血小板治疗,以预防支架内再狭窄,但部分患者服用氯吡格雷无法抑制血小板活性,发生氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)^[4]。CR可增加患者发生再栓塞、心肌梗死等风险,影响预后^[5]。激酶插入结构域受体(kinase insert domain receptor, KDR)是一种血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-2, VEGFR-2 信号通路参与新生血管形成、维持血管通透性等,与动脉粥样硬化损伤密切相关^[6]。氯吡格雷药理机制主要是抑制血小板聚集,基因多态性可影响血小板活性、代谢和药物靶点结构或功能,从而影响患者对氯吡格雷的反应。作为氯吡格雷抑制血小板聚集活性减弱的有效因素,遗传单核苷酸多态性受到了广泛关注。位于 KDR 基因中的多态性位点 *rs2305948*,具有多个等位基因,包括一常见等位基因和一些罕见等位基因。研究表明, *rs2305948* 多态性与多种疾病和药物反应风险有关^[7]。急性冠状动脉综合征 PCI 患者 KDR *rs2305948* 多态性与 CR 发生是否相关,目前尚不明确。本研究探讨这一问题,以便临床进一步了解该类疾病,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 9 月至 2023 年 9 月张家口市第一医院收治的 468 例急性冠状动脉综合征患者为研究对象。患者纳入标准:①符合急性冠状动脉综合征诊断标准^[8];②年龄>18 岁汉族人;③靶血管直径为 2.5~4.0 mm 并接受 PCI 治疗;④ PCI 后服用氯吡格雷 75 mg/d 维持治疗;⑤患者及其家属均签署研究知情同意书。排除标准:①靶病变介入治疗不

成功、近 1 年内植入冠状动脉支架;②有出血倾向;③左心室射血分数<30%或严重心力衰竭;④肝肾等重要脏器功能障碍;⑤伴有恶性肿瘤、急性感染、血小板减少症;⑥对研究药物过敏;⑦伴血液系统疾病;⑧存在认知或沟通障碍;⑨伴有外周神经疾病、血管畸形病变及脑器质性病变。本研究已获医院伦理委员会审批。

1.2 资料收集

收集患者性别、年龄、体重指数、基础疾病,吸烟史、饮酒史、脑卒中史、血小板计数、Gensini 积分^[9]、急性冠状动脉综合征类型,治疗前空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、三酰甘油(triglyceride, 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),血清 VEGFR-2、肌酐、尿酸、尿素氮、淀粉酶、碱性磷酸酶、KDR *rs2305948* 多态性、硝酸酯类、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)、 β -受体阻滞剂、他汀类药物、质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)治疗以及术中植入支架数、支架长度等资料。

1.3 KDR *rs2305948* 多态性测定

所有患者治疗前均抽取静脉血 3 mL,乙二酸四乙酸二钾抗凝,用 FG0310-T DNA 提取纯化试剂盒(江苏凡知医疗科技公司)提取血液 DNA。DNA 模板行聚合酶链反应(PCR)扩增,反应体系 15 μ L:上下游引物各 1 μ L, cDNA 模板 1 μ L, 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 95 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 45 s, 循环 35 次,最后一次 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min, 4 $^{\circ}$ C 终止反应,分离 PCR 扩增产物。采用 MassARRAY Y SNP 基因分型实验技术检测 KDR *rs2305948* 多态性位点基因分型。*rs2305948* 上游引物为 3'-AGCTAGCCTTAAT AAGCATACCTAC -5', 下游引物为 3'-GACCCCGT

AATGTCTGCCTCGATTC -5'。

1.4 CR 判断

所有患者术后服用氯吡格雷治疗 5 d 后抽取空腹静脉血,用 TEG5000 型血栓弹力图分析仪(美国 Haemoscope 公司)检测腺苷二磷酸途径血小板抑制率^[10]。将血小板聚集率>50%记为 CR,纳入 CR 组;≤50%记为非 CR,纳入非 CR 组。

1.5 统计学分析

采用 SPSS18.0 软件进行数据分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。采用 logistic 回归进行多因素分析。以受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CR 情况

468 例急性冠状动脉综合征患者中有 116 例(24.79%)患者血小板聚集率>50%(CR 组),352 例(75.21%)血小板聚集率≤50%(非 CR 组)。

2.2 两组患者基线资料

两组患者性别、年龄、体重指数、合并症、吸烟史、饮酒史、Gensini 积分、脑卒中史、急性冠状动脉综合征类型、FPG、HDL-C、白细胞计数、红细胞计数、血小板计数、淀粉酶、尿素氮、尿酸、碱性磷酸酶、植入支架数、支架长度、术后各种用药占比差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),CR 组 TC、TG、LDL-C、肌酐、VEGFR-2、KDR rs2305948 T/T 基因型占比及 T 等位基因占比高于非 CR 组(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

参数	CR 组($n = 116$)	非 CR 组($n = 352$)	χ^2/t 值	P 值
性别[$n(\%)$]			2.076	0.150
男	76(65.52)	204(57.95)		
女	40(34.48)	148(42.05)		
年龄[$n(\%)$]			0.734	0.392
≥60 岁	84(72.41)	240(68.18)		
<60 岁	32(27.59)	112(31.82)		
体重指数[$n(\%)$]			2.091	0.148
≥25 kg/m ²	44(37.93)	108(30.68)		
<25 kg/m ²	72(62.07)	244(69.32)		
伴高血压[$n(\%)$]			2.334	0.127
是	49(42.24)	121(34.38)		
否	67(57.76)	231(65.63)		
伴糖尿病[$n(\%)$]			0.306	0.580
是	32(27.59)	88(25.00)		
否	84(72.41)	264(75.00)		
伴高脂血症[$n(\%)$]			0.610	0.435
是	36(31.03)	96(27.27)		
否	80(68.97)	256(72.73)		
吸烟史[$n(\%)$]			3.001	0.083
是	40(34.48)	92(26.14)		
否	76(65.52)	260(73.86)		
饮酒史[$n(\%)$]			1.407	0.236
是	24(20.69)	56(15.91)		
否	92(79.31)	296(84.09)		
脑卒中史[$n(\%)$]			0.408	0.523
是	20(17.24)	52(14.77)		
否	96(82.76)	300(85.23)		
急性冠状动脉综合征类型[$n(\%)$]			1.534	0.464
ST 段抬高型心肌梗死	52(44.83)	176(50.00)		
非 ST 段抬高型心肌梗死	16(13.79)	36(10.23)		
不稳定心绞痛	48(41.38)	140(39.77)		
Gensini 积分(分, $\bar{x} \pm s$)	41.88 ± 7.02	40.73 ± 6.81	1.565	0.118
FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.97 ± 0.82	5.85 ± 0.76	1.446	0.149
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.34 ± 0.81	5.02 ± 0.69	4.143	<0.001

(续表 1)

参数	CR 组(<i>n</i> = 116)	非 CR 组(<i>n</i> = 352)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.45 ± 0.39	2.13 ± 0.35	8.296	<0.001
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.51 ± 0.22	1.48 ± 0.21	1.319	0.188
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.14 ± 0.38	1.97 ± 0.35	4.440	<0.001
VEGFR-2(pg/L, $\bar{x} \pm s$)	4 701.25 ± 156.32	4 316.17 ± 129.48	26.333	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	6.98 ± 1.23	6.84 ± 1.06	1.184	0.237
红细胞计数($\times 10^{12}/L$, $\bar{x} \pm s$)	4.71 ± 0.51	4.68 ± 0.49	0.566	0.572
血小板计数($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	229.36 ± 20.67	226.47 ± 21.89	1.250	0.212
淀粉酶(U/L, $\bar{x} \pm s$)	86.49 ± 14.37	85.04 ± 13.52	0.986	0.325
肌酐($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	3.01 ± 0.42	2.84 ± 0.35	4.309	<0.001
尿素氮(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.05 ± 0.32	2.01 ± 0.30	1.225	0.221
尿酸($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	342.14 ± 62.01	334.97 ± 58.79	1.124	0.262
碱性磷酸酶(U/L, $\bar{x} \pm s$)	90.34 ± 13.19	91.67 ± 14.21	0.890	0.374
置入支架数量(个, $\bar{x} \pm s$)	2.03 ± 0.32	1.98 ± 0.30	1.531	0.126
支架长度(mm, $\bar{x} \pm s$)	15.36 ± 2.65	14.97 ± 2.47	1.448	0.148
服用硝酸酯类[<i>n</i> (%)]			1.549	0.213
是	49(42.24)	126(35.80)		
否	67(57.76)	226(64.20)		
服用 ACEI/ARB[<i>n</i> (%)]			1.428	0.232
是	38(32.76)	95(26.99)		
否	78(67.24)	257(73.01)		
服用 β -受体阻滞剂[<i>n</i> (%)]			1.012	0.314
是	20(17.24)	76(21.59)		
否	96(82.76)	276(78.41)		
服用他汀类药物[<i>n</i> (%)]			0.495	0.482
是	24(20.69)	84(23.86)		
否	92(79.31)	268(76.14)		
服用 PPI[<i>n</i> (%)]			0.955	0.329
是	23(19.83)	56(15.91)		
否	93(80.17)	296(84.09)		
KDR <i>rs</i> 2305948 基因型[<i>n</i> (%)]			38.869	<0.001
C/C	24(20.69)	172(48.86)		
C/T	40(34.48)	112(31.82)		
T/T	52(44.83)	68(19.32)		
KDR <i>rs</i> 2305948 等位基因(<i>n</i>)	232	704	51.650	<0.001
C[<i>n</i> (%)]	88(37.93)	456(64.77)		
T[<i>n</i> (%)]	144(62.07)	248(35.23)		

2.3 影响 PCI 患者发生 CR 多因素分析

以 PCI 患者是否发生 CR 为因变量(否 = 0, 是 = 1), TC、TG、LDL-C、肌酐、VEGFR-2、KDR *rs*2305948 T/T 基因型占比和 T 等位基因占比为自变量(计量资料赋值为连续变量, KDR *rs*2305948 多态性 C/C = 0、C/T = 1、T/T = 2, KDR *rs*2305948 等位基因 C = 0、T = 1)进行 logistic 回归分析, 结果显

示 LDL-C、VEGFR-2、KDR *rs*2305948 T/T 基因型和 T 等位基因是影响 PCI 患者发生 CR 的独立因素(均 *P* < 0.05), 见表 2。

2.4 KDR *rs*2305948 多态性预测 CR 价值

ROC 曲线分析结果显示, KDR *rs*2305948 T/T 基因型预测 PCI 患者发生 CR 的灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)分别为 75.86%、70.45%、0.773

表 2 logistic 多因素分析影响 PCI 患者发生 CR 的因素

因素	系数值	标准误	卡方值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
KDR <i>rs</i> 2305948 T/T 基因型	1.405	0.291	23.311	<0.05	4.076	1.677~9.905
KDR <i>rs</i> 2305948 C/T 基因型	0.154	0.238	0.419	>0.05	1.166	0.322~4.228
KDR <i>rs</i> 2305948 T 等位基因	1.217	0.316	14.832	<0.05	3.377	1.390~8.207
LDL-C	1.239	0.452	7.514	<0.05	3.452	1.420~8.390
VEGFR-2	1.206	0.498	5.865	<0.05	3.340	1.374~8.118

(95%CI = 0.666~0.880), 见图 1。

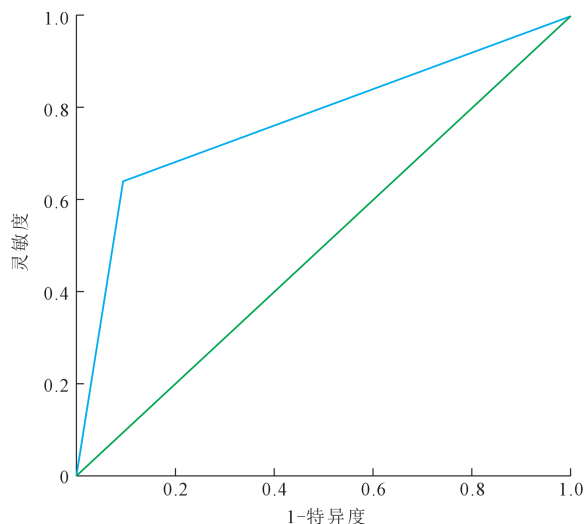


图 1 KDR *rs2305948* T/T 基因型
预测 PCI 患者 CR 的 ROC 曲线

3 讨论

PCI 是急性冠状动脉综合征发作患者首选救治手段,可快速有效地缓解缺血症状及临床体征,术后面临的主要问题是新的血栓形成,形成原因是血小板聚集并促进纤维蛋白网形成,内皮细胞功能失调改变其抗血栓生理特征,血液高凝,促进动脉粥样硬化形成^[11-12]。为了抑制新血栓形成,临床 PCI 后多实施氯吡格雷等抗血小板药物治疗,部分 PCI 患者因个体对氯吡格雷反应的变异性出现 CR,使得血小板二磷酸腺苷(ADP)受体对氯吡格雷抑制作用不敏感^[13]。

血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)基因受体 *rs2305948* 的遗传多态性与动脉粥样硬化、冠心病发生有关^[14]。KDR 是 1 种负责编码 VEGFR-2 的基因, KDR *rs2305948* 遗传多态性可影响缺血性脑卒中、冠心病患者凝血功能^[15]。有研究显示, KDR *rs2305948* 与伊拉克阿拉伯人群中氯吡格雷耐药性存在显著相关性, *rs2305948* SNP 对伊拉克阿拉伯人群 CR 影响明显^[16]。个体基因变异可影响氯吡格雷代谢和靶点反应性, KDR *rs2305948* 多态性与伊拉克阿拉伯人群 CR 有关,我国居民与伊拉克阿拉伯人群存在基因差异, KDR *rs2305948* 多态性是否与我国 PCI 患者 CR 有关尚不明确。鉴于此,本研究分析 KDR *rs2305948* 多态性与 PCI 患者 CR 的关系,以便临床早期参照我国 PCI 患者 KDR *rs2305948* 多态性预测 CR,尽早制定针对性医疗对策。

本研究显示,468 例急性冠状动脉综合征患者中有 116 例(24.79%)发生 CR,提示 PCI 患者发生 CR 风险较高; logistic 回归分析显示 LDL-C、VEGFR-2、KDR *rs2305948* T/T 基因型和 T 等位基因是影响 PCI 患者发生 CR 的独立因素,说明 KDR *rs2305948* 多态性与 PCI 患者 CR 相关; ROC 曲线分析显示 KDR *rs2305948* T/T 基因型预测 PCI 患者发生 CR 灵敏度、特异度、AUC 分别为 75.86%、70.45%、0.773,提示 KDR *rs2305948* 多态性对 PCI 患者发生 CR 具有一定预测价值。VEGFR-2 异常分泌可造成血管内皮细胞损伤,激活机体凝血系统,促进局部炎症反应造成多种炎症因子、促凝物质释放,使血液呈高凝聚、高浓缩现象,诱发微血栓、冠状动脉损害等不良心血管事件^[17-18]。KDR 主要负责 VEGFR-2 基因表达, KDR 第 7 号外显子第 1 192 位碱基存在 C/T SNP (*rs2305948*),该外显子被视为编码区, KDR 基因 *rs2305948* SNPC 可改变正常氨基酸序列,从而导致蛋白质变化,改变 VEGFR-2 受体基因表达并导致其功能障碍。KDR *rs2305948* 等位基因被 T 核苷酸替换会造成氨基酸异常产生, KDR/VEGFR-2 信号通路活性降低,血管损伤修复能力降低, VEGF 功能发生变化,影响血管内皮功能、凝血系统等,易导致血管出现粥样硬化、斑块、血栓等,造成不良心血管事件发生。古联等^[15]研究显示, KDR *rs2305948* 多态性与冠心病患者活化部分凝血酶原时间有关。Ahmed 等^[16]研究显示,伊拉克阿拉伯人群 KDR *rs2305948* 携带纯合基因型(TT)、杂合基因型(CT)者氯吡格雷耐药性风险与携带 CC 基因型者相比分别增加 5 倍、3 倍。

综上,急性冠状动脉综合征 PCI 患者 CR 风险高, KDR *rs2305948* 多态性与 PCI 患者 CR 相关, KDR *rs2305948* 多态性预测急性冠状动脉综合征 PCI 患者发生 CR 效能良好。

[参考文献]

- [1] 刘慧珍,郭树彬,商娜,等. 衰弱、血清 C-末端聚集蛋白与老年急性冠脉综合征患者预后的相关性研究[J]. 中华老年医学杂志, 2024, 43: 192-197.
- [2] 梁长彬,周福亮,贾大林. 阿托伐他汀联合依折麦布对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者 PCI 围手术期 Lp-PLA2 的影响[J]. 中国医科大学学报, 2024, 53: 577-582, 590.
- [3] 王文杰,杨丽娟,刘金钰,等. 急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后运动恐惧的潜在剖面分析[J]. 广西医学, 2024,