

纤维蛋白原 β -148C/T基因多态性与PFO合并缺血性卒中的研究进展

易菲, 贾彩霞, 李晓慧, 刘晓伟综述, 宋秀娟, 郭力审核

摘要: 卵圆孔未闭(PFO)与缺血性卒中的关系已被证实,并于2020年正式确立“卵圆孔未闭相关性脑卒中”这一概念,矛盾栓塞被认为是卵圆孔未闭相关性脑卒中的主要发病机制。纤维蛋白原,是一种主要由肝脏合成的凝血因子,与血栓形成紧密相关,也是缺血性卒中发生及复发的重要危险因素,其水平与纤维蛋白原启动子多态性密切相关。目前分析过的纤维蛋白原 β (*FG β*)基因多态性位点有10余个,其中*FG β* 基因启动子区Hind III(β -148C/T)基因多态性与血浆纤维蛋白原水平及缺血性卒中的关系密切。因此,更好地了解遗传变异和易感性基因可能是帮助我们早期预防、诊断、治疗和改善受影响患者卒中预后的最佳方法之一。

关键词: 纤维蛋白原 β -148C/T; 卵圆孔未闭; 缺血性卒中; 基因多态性

中图分类号:R743 文献标识码:A

Research advances in fibrinogen β -148C/T gene polymorphisms and patent foramen ovale comorbid with ischemic stroke YI Fei, JIA Caixia, LI Xiaohui, et al. (Department of Neurology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Key Laboratory of Clinical Neurology, Ministry of Education, Key Laboratory of Neurology of Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: Between PFO and ischemic stroke has been confirmed, and the concept of PFO-AS was officially established in 2020. Contradictory embolism is considered the main pathogenesis of PFO-AS. Fibrinogen, a coagulation factor mainly synthesized by the liver, is closely related to thrombosis and is also an important risk factor for occurrence and recurrence of ischemic stroke. Its level is closely related to polymorphism of fibrinogen promoter. Currently analyzed fibrinogen β (*FG β*) there more than 10, which Hind III (β -148C/T) gene polymorphism in the *FG β* gene promoter region is closely related to plasma fibrinogen level and ischemic stroke. Therefore, a better understanding of genetic variation and susceptibility gene may be one of the best methods to help us prevent, diagnose, treat and improve the prognosis of stroke in the early stages.

Key words: Fibrinogen β -148C/T; Patent foramen ovale; Ischemic stroke; Genetic polymorphism

缺血性卒中已成为我国成年人致残、致死的首要病因^[1],虽然大部分卒中中病因和危险因素明确,可通过一级预防来降低患病率,但仍有超过25%的卒中患者未能发现明确病因,称为隐源性卒中(cryptogenic stroke, CS)^[2-5],CS约占缺血性卒中总数的25%。卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)是一种常见的先天性心脏解剖变异,在普通人群中发病率为25%,在CS患者中的发病率达25%~60%,被认为是CS发生的常见原因^[6]。纤维蛋白原,是一种主要由肝脏合成的凝血因子,既往研究证实血浆纤维蛋白原水平是血栓形成的危险因素,其水平与纤维蛋白原启动子多态性密切相关。目前分析过的纤维蛋白原 β (fibrinogen β , *FG β*)基因多态性位点有10余个,其中*FG β* 基因启动子区Hind III(β -148C/T)基因多态性与血浆纤维蛋白原水平及缺血性卒中的关系密切, β -148T基因携带者血浆纤维蛋白原水平平均高于同CC基因型,缺血性卒中的危险性增加。本文将从以下几个方面对纤维蛋白原 β -148C/T基因多态性、卵圆孔未

闭与缺血性卒中的相关性进行综述。

1 PFO与隐源性卒中

1.1 PFO与缺血性卒中关系 CS作为缺血性卒中的一个亚型,约占缺血性卒中的25%。PFO被认为是CS的主要致病原因,在CS人群中高达40%,并随着年龄的增长而下降,与老年患者相比,年轻患者的PFO与隐源性卒中有更强的相关性,在55岁以下的CS或短暂性脑缺血发作患者中,PFO的发生率为40%~56%^[7,8]。PFO作为缺血性卒中危险因素的作用主要在病例对照研究中得到证实,而在前瞻性队列研究中则不那么明显。一项病例对照研究^[9]对高原人群进行研究,结果显示,PFO阳性与脑缺血病变之间有很强的相关性,71%的PFO患者存在

收稿日期:2024-11-17;修订日期:2025-01-30

基金项目:政府资助临床优秀人才培养项目(ZF2023119)

作者单位:(河北医科大学第二医院神经内科,临床神经病学教育部重点实验室,河北省神经病学重点实验室,河北石家庄050000)

通信作者:宋秀娟,Email:songxiujuan1@126.com

脑缺血病变,而健康对照组仅为19%,该研究为PFO与隐源性卒中的直接因果关系提供了有力证据。而Di Tullio等^[10]对患有和不患有PFO的无症状个体进行平均11年随访的研究,并证明PFO与缺血性卒中或无症状脑梗死的风险增加无关,PFO作为普通人群中隐源性卒中和血管事件的风险因素的作用从未得到证实,但仍需要更大的研究人群和及更长的随访时间来全面评估PFO与隐源性卒中的相关性。

1.2 PFO相关卒中机制 矛盾栓塞被认为是卵圆孔未闭相关性脑卒中的主要发病机制,但原位血栓、房性心脏病及循环物质蓄积证据的出现颠覆了传统认知。(1)原位血栓:2023年一项横断面研究^[11]将117例无已知血管危险因素(PFO)患者根据症状分为卒中组、偏头痛组、无症状组,结果显示在卒中和偏头痛组中,原位血栓的发生频率极高,而无症状个体中没有一个出现原位血栓。由此提示原位血栓形成可能在PFO相关卒中或偏头痛患者中发挥作用,并具有治疗意义。Deng等^[12]进行了一项前瞻性队列研究,结果显示PFO闭合后血浆同型半胱氨酸水平显著降低,提示PFO分流可能有助于循环血浆同型半胱氨酸水平升高,卵圆孔不仅作为血栓的潜在通道,它本身也可能通过与血栓无关的机制增强血栓的形成并损伤神经血管系统。(2)矛盾栓塞:“矛盾栓塞”是最常见的机制^[13],这种现象需要静脉血栓穿过RLS分流并引起动脉栓塞。矛盾栓塞与静脉血栓栓塞的高危因素相近,手术、外伤以及高凝状态(蛋白C、蛋白S缺乏,高同型半胱氨酸血症等)会增加血栓形成的风险,而血栓的形成与脑卒中复发密切相关^[14]。此外,PFO合并其他解剖畸形也可能导致矛盾栓塞,进而增加隐源性脑卒中的发生及复发的风险,尤其是长隧道型PFO、大PFO、合并房间隔瘤、大量右向左分流、小夹角PFO、下腔静脉瓣>10 mm、希阿里氏网等解剖高危因素更易致神经系统并发症^[15,16]。(3)房性心律失常和房性心脏病:心房颤动(房颤)形成的心源性血栓与脑卒中关系密切,是脑卒中发生的独立危险因素^[17]。研究发现,随访3年的脑卒中患者中,约30%合并CS的患者发生了阵发性心房颤动^[18]。房性心脏病是指心房的结构、收缩功能或电生理特征发生改变,并导致心房重构、传导异常等相关临床表现的一种疾病,常被怀疑是一种独立于房颤的不明原因栓塞性脑卒中的病因^[19]。在PFO患者中,大量右向左分流引起左心房增大,进而引起慢性左心室充盈压升高和左心室舒张功能不全,最终导致包括脑卒中在内的不良心血管事件的发生^[20]。研究显示,左心房增大到某种程度时,其功能明显下降,收缩能力明显减弱,其余血流难以有效排出,易使左心房内的血液处于高凝状态,导致微小

附壁血栓形成,并且血栓可在某种情况下脱落,导致栓塞。(4)循环生物标志物:研究表明,小分子代谢物在心脑血管疾病的病理生理过程中起着重要作用。Yuan等^[21]研究发现,tHcy是PFO封堵后心内血浆中降低最显著的因子,其升高与PFO导致的分流密切相关。PFO封堵后,左心房tHcy减少较右心房更为显著,表明存在通过肺循环的潜在tHcy清除机制。纤维蛋白原 β 与静脉血栓形成及大动脉卒中风险相关,抑制纤维蛋白原 β 水平可降低静脉血栓形成及大动脉卒中风险肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6作为促炎细胞因子也参与了缺血性脑卒中的炎症反应过程,这类细胞因子可以将内皮细胞表达的正常抗凝和纤溶特性转变为促进血栓形成的激活状态,从而诱导静脉血栓的形成,进而诱发脑卒中^[22]。纤维蛋白原等生物标志物可能是PFO相关性脑卒中未来机制和危险因素研究的方向,可作为右向左分流生理的生物标志物和PFO相关神经血管疾病的风险监测的经济有效指标。

2 纤维蛋白原 β -148C/T基因多态性、纤维蛋白原水平与缺血性卒中

2.1 纤维蛋白原 β (*FG β*)-148C/T基因多态性与缺血性卒中 纤维蛋白原基因多态性与普通人群中的纤维蛋白原水平相关,这些遗传特征是否增加卒中风险目前观点不一。2005年van Goor等^[23]进行了一项病例对照研究,招募的卒中患者均为北方欧洲的白色人种,包括124例脑梗死患者和125例健康人群对照,结果显示两组基因频率的分布无明显差异。从而认为纤维蛋白原 β -148C/T基因多态性不是缺血性脑卒中的高危因素,早期的高纤维蛋白原水平可能是急性脑卒中的应激反应。2015年,Wu等^[24]进行了一项荟萃分析,包括4311例缺血性卒中病例和4124例对照,结果显示*FG β* -148C/T基因多态性与缺血性卒中风险具有显著相关性,较*FG β* -148CC、*FG β* -148TT或*FG β* -148CT携带者卒中风险更高。这种相关性仅限于中年患者,在年轻人和老年人中没有发现。2015年一项病例对照研究^[25]使用多因素降维(multifactor dimensionality reduction, MDR)对多基因联合作用进行分析,探讨*ACE II*D及*FG β* -148C/T等多态性与缺血性风险的相关性,单位点分析中,所有多态性(包括*ACE II*D和*FG β* -148C/T位点)均未发现与卒中有显著相关性,但是,在基因-基因相互作用分析发现,*ACE II*D和*FG β* -148C/T多态性是AIS的显著协同贡献者,*ACE DD*+*FG β* -148 CC、*ACE DD*+*FG β* -148CT和*ACE ID*+*FG β* -CC基因型组合导致总体卒中以及大动脉粥样硬化(large-artery atherosclerosis, LAA)和小动脉闭塞(small-artery occlusion, SAO)亚型的风险更高,而*ACE DD*+*FG β* -148 TT、*ACE ID*+*FG β* -148 CT、*ACE ID*+*FG β* -148 TT、*ACE II*+*FG β* -148

CC、ACE II+FG β -148 CT、ACE II+FG β -148 TT组合卒中风险更低。这与 Wu 等的荟萃分析结果不同,可能是2个基因座通过相互作用对缺血性卒中起作用,单个基因座的主效应可能太小而无法观察到,多个基因之间的相互作用也在缺血性卒中的发展中发挥作用。纤维蛋白原基因多态性在东西方人群中存在差异, van Goor 等^[23]对白色人进行研究显示 FG β -148 C/T 基因多态性不是缺血性脑卒中的高危因素,对于中国人群而言 FG β -148C/T 基因多态性与缺血卒中显著相关,2007年的一项荟萃分析^[26]也证明了这一观点,中国人群 FG β -148C/T 基因多态性与脑卒中相关,较 FG β -148CC、FG β -148T 携带者发生脑卒中的危险性增加32%,T携带者血浆纤维蛋白原浓度比 FG β -148CC 患者高,与 Wu 等^[24]的荟萃分析结果类似。

2.2 纤维蛋白原 β -148C/T 基因多态性与血浆纤维蛋白原水平 2005年 Danesh 等^[27]进行了一项荟萃分析,结果显示纤维蛋白原正常水平内每增加1.0 g/L,发生脑卒中的风险增加106%,该荟萃分析包括31项前瞻性研究共154 211例参与者。2012年一项研究对243例连续冠状动脉旁路移植术(CABG)纤维蛋白原 β -148C/T 基因多态性、术前、术后纤维蛋白原水平与临床结局进行分析,结果显示 FG β -148C/T 基因多态性在心血管危险因素方面没有差异,但 T 等位基因携带者的纤维蛋白原水平高于 CC 患者,且术后非致死性缺血性卒中频率更高^[28]。

2.3 血浆纤维蛋白原与缺血性卒中 一项荟萃分析对6 877例病例及7 219例对照进行分析,纳入人群包括亚洲人群及高加索人群,结果显示纤维蛋白原水平升高与缺血性卒中风险增加有关,但纤维蛋白原作为缺血性卒中风险因素的作用尚不明确^[29]。

3 纤维蛋白原与卒中后临床结局

3.1 纤维蛋白原与缺血性卒中复发 纤维蛋白原水平升高是缺血性卒中复发的重要危险因素。一项关于血浆纤维蛋白原、C反应蛋白等和复发卒中风险之间关系的单一前瞻性研究显示血浆纤维蛋白原是复发卒中的一个重要的、独立的危险因素^[30],该研究观察到复发卒中患者($n=67$)的基线纤维蛋白原水平显著高于未复发者($n=456$),但这种相关性仅适用于缺血性卒中。

3.2 纤维蛋白原与缺血性卒中患者功能结局 纤维蛋白原水平与缺血性卒中患者功能结局显著相关^[31]。STAT 和 ESTAT 两项多中心研究显示功能结局良好的患者比例随着初始纤维蛋白原水平四分位数的增加而降低,在这两项研究中,初始纤维蛋白原水平<450 mg/dL 的患者预后更好。与腔隙性综合征相比,非腔隙综合征患者的这种相关性更强。

纤维蛋白原水平与脑卒中后6个月不良预后风险相关,纤维蛋白原每增加1.0 g/L,卒中后6个月不良预后风险增加12%。

3.3 纤维蛋白原与缺血性卒中患者死亡风险 纤维蛋白原水平与缺血性卒中患者短期及长期死亡风险相关。一项研究在30 d、90 d、180 d 和1年时对900例缺血性卒中患者的死亡情况进行随访,高纤维蛋白原血症的缺血性卒中患者比血浆纤维蛋白原正常的患者更有可能在1年内死亡^[32],纤维蛋白原水平可预测1年内卒中患者的死亡率。另一项研究中同样证实纤维蛋白原水平升高与卒中后远期死亡风险相关^[33]。该研究纳入736例缺血性卒中患者,最长随访时间达84个月,高纤维蛋白原血症患者的生存时间短于正常纤维蛋白原患者,纤维蛋白原水平可预测1年以上的死亡率。

4 总结与展望

既往研究证实血浆纤维蛋白原水平是血栓形成的危险因素,而动脉粥样硬化和血栓形成是缺血性卒中的两种机制^[34]。由此可推断 FG β -148C/T 基因多态性通过影响血浆纤维蛋白原水平参与血栓形成从而影响缺血性卒中风险。一般认为,矛盾栓塞、原位血栓、循环生物标志物等是 PFO 引起脑卒中的主要机制,隐源性卒中作为缺血性卒中的某一亚型占其总数的25%,且大多数是栓塞性的,孔莹等^[35]的研究证实 RLS、纤维蛋白原是隐源性脑卒中的危险因素,分流级别越高危险性越大。从而可推测对于 PFO 患者,纤维蛋白原 β -148C/T 基因多态性可能升高血浆纤维蛋白原水平,影响静脉血栓形成,从而增加 PFO 患者隐源性卒中的风险,对于经封堵术治疗的隐源性卒中患者而言 FG β -148C/T 基因多态性同样能通过影响纤维蛋白原水平从而影响患者预后,当然,封堵术后患者临床结局同时受到 PFO 解剖结构的影响。但目前国内外尚无具体研究证实这些猜测,中国人群 FG β -148C/T 基因多态性与 PFO 合并隐源性卒中的关系仍需进一步研究。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 易菲负责论文设计、撰写论文、论文修改;贾彩霞、李晓慧、刘晓伟负责文献收集;宋秀娟、郭力负责论文修改并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Tsao CW, Aday AW, Almarzoq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the American heart association [J]. Circulation, 2023, 147(8): e93-e621.
- [2] Lee SH, Kim M, Seo HG, et al. Assessment of dysarthria using one-word speech recognition with hidden markov models [J]. J Korean Med Sci, 2019, 34(13): e108.
- [3] Costa JA, Rodrigues M, Monteiro M, et al. CT-proven ischaemic stroke as the first manifestation of occult lung cancer [J]. Eur J Case

- Rep Intern Med, 2019, 6(1): 001007.
- [4] van Zyl M, Pillay B, Kritzinger A, et al. Significance of speech production errors on cross-linguistic processing in Sepedi-English individuals with bilingual aphasia: a case series analysis [J]. Top Stroke Rehabil, 2019, 26(4): 294-306.
- [5] Ho KC, Speier W, Zhang H, et al. A machine learning approach for classifying ischemic stroke onset time from imaging [J]. IEEE Trans Med Imaging, 2019, 38(7): 1666-1676.
- [6] Maloku A, Hamadanchi A, Franz M, et al. Patent foramen ovale when to close and how? [J]. Herz, 2021, 46(5): 445-451.
- [7] Melkumova E, Thaler DE. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale risk assessment [J]. Interv Cardiol Clin, 2017, 6(4): 487-493.
- [8] Collado FMS, Poulin MF, Murphy JJ, et al. Patent foramen ovale closure for stroke prevention and other disorders [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(12): e007146.
- [9] Liu G, Feng Z, Feng F, et al. The correlation between patent foramen ovale and brain ischemia in plateau residents [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1): 381.
- [10] Di Tullio MR, Jin Z, Russo C, et al. Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease, and ischemic stroke in a population-based cohort [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(1): 35-41.
- [11] Yan C, Li H, Wang C, et al. Frequency and size of in situ Thrombus within patent foramen ovale [J]. Stroke, 2023, 54(5): 1205-1213.
- [12] Deng W, McMullin D, Inglessis-Azuaje I, et al. Effect of patent foramen ovale closure after stroke on circulatory biomarkers [J]. Neurology, 2021, 97(2): e203-e214.
- [13] Mirijello A, D'Errico MM, Curci S, et al. Paradoxical embolism with Thrombus stuck in a patent foramen ovale: a review of treatment strategies [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(24): 8885-8890.
- [14] Liu K, Song B, Palacios IF, et al. Patent foramen ovale attributable cryptogenic embolism with thrombophilia has higher risk for recurrence and responds to closure [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13(23): 2745-2752.
- [15] Liu X, Zhang Y, Xie H, et al. Change in patent foramen ovale height is associated with cryptogenic stroke and the construction of a morphology-based scoring system [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 1010947.
- [16] Chino S, Mochizuki Y, Mizuma K, et al. Transcranial doppler for stratification of high-risk morphology of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke [J]. Heart Vessels, 2022, 37(12): 2119-2127.
- [17] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the EACTS: the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the ESC developed with the special contribution of the EHRA of the ESC [J]. Eur Heart J, 2021, 42(5): 373-498.
- [18] Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, et al. Uncovering atrial fibrillation beyond short-term monitoring in cryptogenic stroke patients: three-year results from the cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation trial [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2016, 9(1): e003333.
- [19] Ning Y, Tse G, Luo G, et al. Atrial cardiomyopathy: an emerging cause of the embolic stroke of undetermined source [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 674612.
- [20] Sardana M, Lessard D, Tsao CW, et al. Association of left atrial function index with atrial fibrillation and cardiovascular disease: the framingham offspring study [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(7): e008435.
- [21] Yuan S, Burgess S, Laffan M, et al. Genetically proxied inhibition of coagulation factors and risk of cardiovascular disease: a mendelian randomization study [J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(8): e019644.
- [22] 刘燕燕, 宋秀娟. 卵圆孔未闭合并隐源性卒中的危险因素 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(4): 372-374.
- [23] van Goor MJ, Gómez-García EB, Leebeek FG, et al. The-148 C/T fibrinogen gene polymorphism and fibrinogen levels in ischaemic stroke: a case-control study [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76(1): 121-123.
- [24] Wu G, Cai H, Cai H, et al. Effect of the-148C/T, 448G/A, and-854G/a polymorphisms of the β -fibrinogen gene on the risk of ischemic stroke in Chinese population [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(7): 1577-1590.
- [25] Luo M, Li J, Sun X, et al. Interactions among candidate genes selected by meta-analyses resulting in higher risk of ischemic stroke in a Chinese population [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0145399.
- [26] Chen XC, Xu MT, Zhou W, et al. A meta-analysis of relationship between beta-fibrinogen gene-148C/T polymorphism and susceptibility to cerebral infarction in Han Chinese [J]. Chin Med J (Engl), 2007, 120(13): 1198-1202.
- [27] Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular-mortality: an individual participant meta-analysis [J]. JAMA, 2005, 294(14): 1799-1809.
- [28] Wypasek E, Stepień E, Kot M, et al. Fibrinogen beta-chain-C148T polymorphism is associated with increased fibrinogen, C-reactive protein, and interleukin-6 in patients undergoing coronary artery bypass grafting [J]. Inflammation, 2012, 35(2): 429-435.
- [29] Prasad MK, Marandi S, Mishra B, et al. Association of fibrinogen with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. Cureus, 2023, 15(1): e34335.
- [30] Woodward M, Lowe GD, Campbell DJ, et al. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke [J]. Stroke, 2005, 36(10): 2143-2147.
- [31] del Zoppo GJ, Levy DE, Wasiewski WW, et al. Hyperfibrinogenemia and functional outcome from acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2009, 40(5): 1687-1691.
- [32] Turaj W, Słowik A, Dziedzic T, et al. Increased plasma fibrinogen predicts one-year mortality in patients with acute ischemic stroke [J]. J Neurol Sci, 2006, 246(1-2): 13-19.
- [33] Swarowska M, Polczak A, Pera J, et al. Hyperfibrinogenemia predicts long-term risk of death after ischemic stroke [J]. J Thromb Thrombolysis, 2014, 38(4): 517-521.
- [34] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. Nature, 2002, 420(6917): 868-874.
- [35] 孔莹, 惠晶晶, 丁亚芳, 等. 基于卵圆孔未闭相关右向左分流患者发生隐源性卒中的预测模型构建研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(10): 904-909.

引证本文: 易菲, 贾彩霞, 李晓慧, 等. 纤维蛋白原 β -148C/T基因多态性与PFO合并缺血性卒中的研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(5): 477-480.