

血小板膜糖蛋白及其 I b α kozak 位点基因多态性与缺血性脑血管病关系的研究*

李娜¹, 胡晓芳^{1,2}, 郑伟^{2 Δ} (1. 辽宁医学院研究生院, 辽宁锦州 121001; 2. 沈阳军区总医院检验科, 沈阳 110016)

【摘要】目的 探讨血小板膜糖蛋白(GP) I b α 基因 kozak 位点基因多态性及 GP I b / I X / V 复合物表达量在缺血性脑血管病患者的变化特点, 明确二者在缺血性脑血管病发病机制中的作用。**方法** 采用 ELISA 法测定 GP I b / I X / V 的表达量。采用实时荧光聚合酶链反应(PCR)技术确定缺血性脑血管病组和对照组 GP I b α kozak 位点基因多态性。采用二磷酸腺苷诱导比浊法测定血小板聚集率。**结果** (1)缺血性脑血管病组血清 GP I b / I X / V 复合物的表达量与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)缺血性脑血管病组和对照组比较, GP I b α kozak 位点基因型分布和 C 等位基因频率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(3)缺血性脑血管病组和对照组在 GP I b α kozak 位点, C 等位基因携带者血清 GP I b / I X / V 复合物表达水平高于 TT 型, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(4)血小板聚集率在缺血性脑血管病组明显高于对照组($P < 0.01$)。相关性分析结果显示, 缺血性脑血管病组血小板聚集率与 GP I b / I X / V 复合物表达水平呈正相关($r = 0.684$)。**结论** (1)缺血性脑血管病患者血清高表达 GP I b / I X / V 复合物。(2)缺血性脑血管病发病的易感基因是 GP I b α kozak 位点 C 等位基因。(3)血小板聚集率增高与缺血性脑血管病的发病有很大相关性。(4)GP I b α kozak 位点基因突变作为遗传因素引起血清 GP I b / I X / V 复合物表达增高。(5)GP I b / I X / V 复合物高表达导致了血小板聚集率的增高。

【关键词】 血小板膜糖蛋白; 基因多态性; 缺血性脑血管病; 脑血管病

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.003 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)04-0440-03

Study on association between platelet membrane glycoprotein and its I b α kozak site gene polymorphism with ischemic cerebrovascular disease* LI Na¹, HU Xiao-fang^{1,2}, ZHENG Wei^{2 Δ} (1. Graduate School, Liaoning Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang, Liaoning 110016, China)

【Abstract】Objective To investigate the gene polymorphism of platelet membrane glycoprotein I b α gene kozak site and the change characteristics of expression amount of GP I b / I X / V complex in the patients with ischemic cerebrovascular disease and to determine their role in the pathogenesis of ischemic cerebrovascular disease. **Methods** The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was adopted to measure the GP I b / I X / V complex expression amount. The Taqman real-time PCR technology was used to determine the gene polymorphism of GP I b α kozak site in the ischemic cerebrovascular disease group and the healthy control group. The platelet agglutination rate was detected by using the ADP inducing turbidimetry. **Results** (1) The expression amount of serum GP I b / I X / V complex had statistical difference between the ischemic cerebrovascular disease group and the control group ($P < 0.05$). (2) The distribution of GP I b α kozak site genotypes and the C allele frequency had statistical difference between the ischemic cerebrovascular disease group and the control group ($P < 0.05$). (3) The expression level of serum GP I b / I X / V complex at the GP I b α kozak site in the carriers with C allele in the ischemic cerebrovascular disease group and the control group was higher than that with TT genotype, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (4) The ischemic cerebrovascular disease group had significantly higher platelet agglutination rate than the control group ($P < 0.01$). The correlation analysis results showed that the platelet agglutination rate in the ischemic cerebrovascular disease group was positively correlated with GP I b / I X / V complex expression level ($r = 0.684$). **Conclusion** (1) The ischemic cerebrovascular disease patients have a high expression of GP I b / I X / V complex. (2) Ischemic cerebrovascular disease has a susceptibility gene C allele at GP I b α kozak site. (3) The increase of platelet agglutination rate is highly correlated with ischemic cerebrovascular disease occurrence. (4) GP I b α kozak site gene mutation serves as a genetic factor causing elevating of the GP I b / I X / V complex level. (5) The high expression of GP I b / I X / V complex results in the increase of platelet agglutination rate.

【Key words】 glycoprotein; polymorphism; ischemic stroke; cerebral vascular diseases

脑血管病已经成为当今社会成年人致残的主要原因,也是当今发达国家致死的第 3 位原因,缺血性脑血管病是包括遗传

* 基金项目: 辽宁省自然科学基金项目(201102240)。

作者简介: 李娜, 女, 硕士在读, 检验技师, 主要从事脑血管病的实验室诊断研究。 Δ 通讯作者, E-mail: zhengweidr@163.com。

及环境在内的多因素疾病^[1-2]。血小板在维持血液凝固过程中发挥着举足轻重的作用,已有研究发现缺血性脑血管病与编码凝血级联反应蛋白和血小板膜糖蛋白(GP)受体上的基因多态性有关^[3]。GP 作为介导血小板功能的关键效应分子,其表达水平明显影响着血小板的功能和活化状态。其介导血小板黏附于受损的血管壁,而 GP I b / I X / V 复合物是血小板黏附的主要因素。GP I b alpha kozak 序列 C/T 多态性在密码子 ATG 上游 5 个碱基处 C 等位基因的表达通过基因剂量依赖的方式增加了 GP I b / I X / V 复合物在血小板表面的表达,这预示着高水平的受体表达能够增加血小板的黏附和血栓的风险^[4]。本研究旨在观察 GP I b alpha kozak 位点基因多态性的等位基因和基因型在辽宁沈阳地区汉族人群中的分布规律,探讨 GP I b alpha kozak 位点基因的多态性与缺血性脑血管疾病之间的关系,应用研究 GP I b / I X / V 复合物的表达与 GP I b alpha kozak 位点基因的多态性以及缺血性脑血管疾病的关系这条新思路,进一步为缺血性脑血管病的病因诊断提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 3~8 月本院收治的缺血性脑血管病住院患者 240 例,祖籍沈阳,汉族人,首次发病。缺血性脑血管病定义为有急性梗死的临床相关依据,经头部 CT 和(或)核磁共振成像证实,严格分析缺血性脑血管病患者的入口统计学特征和危险因素。所有患者符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准,神经功能的缺损程度按此次会议的标准评分。对照组另取 160 例同期无脑血管疾病的健康体检者。血样的采集及用途已征得研究对象的同意,并由当地伦理委员会许可。

1.2 仪器与试剂 本研究使用的仪器设备为实时荧光 PCR 仪(美国 ABI 公司 7900 型号),LBY-NT4 血小板聚集仪(北京普利生公司)。所用主要试剂为 GP I b / I X / V 复合物 ELISA 检测试剂盒(上海继锦生物工程有限公司),人全血 DNA 提取试剂盒(宝生物工程有限公司,大连),PCR 反应试剂、引物、探针(上海基康生物工程有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本收集 采集清晨空腹肘静脉血,操作过程中避免任何细胞刺激,取 5 mL 枸橼酸钠抗凝管中(3.8% 枸橼酸钠 1:9 抗凝),离心(3 000 r/min,10 min)分离血清置于-20℃冰箱内待用,用于检测 GP I b / I X / V 复合物的表达。取部分血液于 EP 管中放置于-70℃冰箱中待提取 DNA。

1.3.2 GP I b / I X / V 复合物表达的检测 血清中 GP I b / I X / V 复合物的测定采用 ELISA 法,应用上海继锦化学生物工程有限公司的 GP I b / I X / V 复合物检测试剂盒。所有操作严格按照说明书进行。

1.3.3 全血基因组 DNA 提取 按照人全血试剂盒提取要求及步骤提取全血基因组 DNA。并置于-70℃冰箱内保存备用。按照所需凝胶浓度配制 1% 的琼脂糖凝胶备用,以检测所提取的 DNA 浓度及质量。

1.3.4 PCR 扩增引物和探针设计与合成 引物探针设计采用 Primer Premier 5.0 设计软件,Oligo 6 检测其设计并分析二级结构,本实验选用普通 Taqman 探针,引物和探针的合成工作委托上海基康公司,最终的 PCR 产物目的片段长度为 137 bp。上游引物为:5'-ATGCTGTTTCTGGAAGCGAAG-3',下游引物为:5'-GCAGCAGGAGCAGCAAGAG-3'

1.3.5 实时荧光 PCR 扩增对 kozak 位点基因型的检测 使

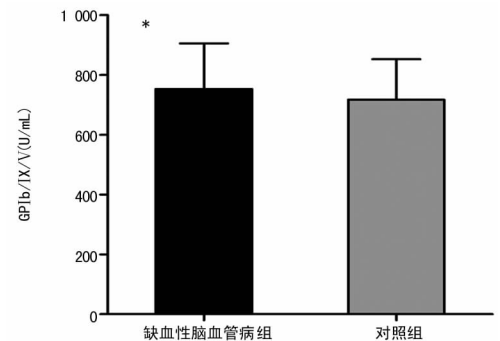
用 PCR 反应预混试剂对基因组 DNA 进行实时荧光 PCR 扩增。使用美国 ABI-7900 实时荧光 PCR 仪,预变性 95℃、10 min,进入 95℃、15 s,60℃、60 s,40 个循环,荧光信号检测温度为 60℃。35℃冷却 10 s,反应结束后用 ABI7900 的基因分型软件判断各基因型,并对 PCR 产物进行琼脂糖凝胶检测。

1.3.6 血小板聚集率的测定 采用血浆比浊法,二磷酸腺苷(ADP)诱导血小板聚集实验,采集静脉血 5.4 mL,用枸橼酸钠抗凝,标本 800 r/min,离心 5 min,分离富含血小板血浆(PRP)。剩余的标本 4 000 r/min,离心 10 min,分离贫血小板血浆(PPP)。将血小板数目调至 $250 \times 10^9/L$ 左右,PRP 混匀后,注入 300 μL ,以自身的 PPP 调零,上机加入 ADP 诱导剂,反应 10 min 后,记录各样本血小板聚集率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行处理及统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的计量资料采用 Levene 法进行方差齐性检验,方差齐者的组间比较采用独立样本的 t 检验,方差不齐者采用 t' 检验,符合偏态分布者采用多个样本的秩和检验。样本超过 2 个的用方差分析;数据为计数资料的基因型和等位基因频率采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 相关检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 缺血性脑血管病组与对照组 GP I b / I X / V 复合物的表达水平的比较 缺血性脑血管病组血清 GP I b / I X / V 复合物水平为 $(753.27 \pm 151.72)U/mL$,高于对照组血清 GP I b / I X / V 复合物水平 $(717.42 \pm 134.95)U/mL$,差异有统计学意义($t=2.418, P=0.016$)。见图 1。

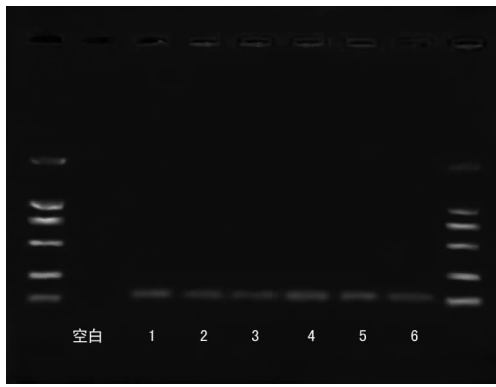


注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

图 1 缺血性脑血管病组和对照组血清 GP I b / I X / V 复合物表达水平的比较

2.2 实时荧光 PCR 检测 kozak 位点多态性结果 根据所检测到的荧光信号将 kozak 位点分为 CC 基因型、CT 基因型、TT 基因型。由 ABI7900 软件进行基因的自动分型。对扩增产物进行电泳,目的片段长度为 137 bp,见图 2。

2.3 缺血性脑血管病组与对照组 GP I b α kozak 位点基因型分布比较 缺血性脑血管病组和对照组 GP I b α kozak 基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律,各等位基因均达到遗传平衡,具有群体代表性。由于 CC 组例数过少故将 C 等位基因携带者(TC+CC)归为一组与 TT 基因型频率进行比较。缺血性脑血管病组 TC+CC、TT 基因频率分别为 33.75%、66.25%,与对照组(21.88%、78.12%)相比,差异有统计学意义($\chi^2=6.575, P=0.01, P<0.05$)。缺血性脑血管病组 C 等位基因频率为 19.2%,比对照组 12.2%高,差异有统计学意义($\chi^2=6.19, P=0.013, P<0.05$)。



注: M 为 2 000 bp 的 Maker, 123456 为扩增产物 137 bp。

图 2 PCR 产物电泳图

2.4 缺血性脑血管病组与对照组各基因型 GP I b / I X / V 复合物的表达水平的比较 缺血性脑血管病组 3 种基因型血清 GP I b / I X / V 复合物表达水平高于对照组, 由于 CC 基因型例数较少, 与 TC 基因型合并后再与 TT 基因型比较。缺血性脑血管病组 CC+TC 型与 TT 型比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组 CC+TC 型与 TT 型比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。缺血性脑血管病组与对照组 CC+TC 基因型血清 GP I b / I X / V 复合物表达量高于 TT 基因型, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。由于 CC 基因型例数较少, 其与 TC 和 TT 型无法单独比较 GP I b / I X / V 复合物表达量。

2.5 缺血性脑血管病组和对照组血小板聚集率的比较 缺血性脑血管病组血小板聚集率为 $(74.78 \pm 6.57)\%$ 明显高于对照组 ($t = 52.875, 42.13 \pm 5.17\%$), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。由于 CC 基因型例数较少, 比较时与 TC 基因型合并后再与 TT 基因型比较, 缺血性脑血管病组 CC+TC 型与 TT 型比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组 CC+TC 型与 TT 型比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。缺血性脑血管病组与对照组 CC+TC 基因型血小板聚集率高于 TT 基因型, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。相关性分析结果显示, 缺血性脑血管病组血小板聚集率与血清 GP I b / I X / V 复合物的表达水平呈正相关 ($r = 0.684$)

3 讨论

血小板通过黏附于受损的血管壁, 导致进一步的血小板聚集和血栓形成, 是缺血性脑血管病的发病危险因素之一。在最初的黏附过程中, GP I b / I X / V 复合物介导了血小板与血管壁受损位点的结合^[5]。本研究中缺血性脑血管病的 GP I b / I X / V 复合物的表达高于对照组, 由此提示了血清 GP I b / I X / V 复合物表达的增加与缺血性脑血管病的发病密切相关。GP I b α kozak 位点基因存在 C/T 多态性, 位于起始氨基酸密码子上游 5 个碱基处胸腺嘧啶或胞嘧啶的多态性, 其影响了 RNA 的转录和血小板表面 GP I b α 的表达数量。最近 GP I b α 基因 Kozak 位点 T/C 已被证实, C 等位基因增加了 GP I b / I X / V 复合物在血小板表面的表达, 高水平的表达能够增加血小板的黏附能力和血栓性疾病形成的风险^[6]。Baker 等^[7]通过对维也纳地区大样本脑血管病的统计证实了 CC 基因型患缺血性脑血管病的风险是 TT 或 TC 基因型患者的 3.5 倍, 并发现在缺血性脑血管病组 GP I b α kozak 位点 C 等位基因的频率高于对照组, 且研究证实 GP I b α kozak 位点基因多态性是缺血性脑血管病的独立危险因素。

本研究显示, GP I b α kozak 位点基因型和等位基因在缺

血性脑血管病组和对照组存在差异。其中 C 等位基因携带者的基因型频率及 C 等位基因频率均高于对照组, 由此进一步证实 C 等位基因是缺血性脑血管病的发病易感基因。本研究中 C 等位基因频率为 19.2%, 高于葡萄牙人 (10.6%)^[8] 及土耳其人 (12.7%)^[9]。

本研究显示缺血性脑血管病组和对照组 GP I b α kozak 位点 CC+TC 基因型血清 GP I b / I X / V 复合物表达水平均高于 TT 基因型。GP I b α kozak 位点 C 等位基因突变是 GP I b / I X / V 复合物表达水平升高的关键因素。且 C 等位基因可能通过增加 GP I b / I X / V 复合物的表达量, 而使血小板更易黏附于受损血管壁, 从而增加了缺血性脑血管病的风险^[10-11]。

综上所述, 缺血性脑血管病是多因素共同作用的严重的脑血管病。血小板 GP I b α kozak 位点的基因突变作为发病的危险因素, 其 C 等位基因的表达增加了 GP I b / I X / V 复合物的表达, 进而使血小板容易黏附于受损的血管壁, 使血小板聚集增大, 进而导致血栓形成介导缺血性脑血管病的发病。

参考文献

- [1] Donald LJ, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2010, 121(7): 210-215.
- [2] Esen FI, Hancer VS, Küçükaya RD, et al. Glycoprotein Ib-alpha Kozak polymorphism in ischemic stroke[J]. Neurol Res, 2012, 34(1): 68-71.
- [3] Simsek S, Faber NM, Bleeker PM, et al. Determination of human platelet antigen frequencies in the Dutch population by immunophenotyping and DNA analysis[J]. Blood, 1993, 81(3): 835-840.
- [4] Meyer SF, Schwarz T, Schatzberg D, et al. Platelet glycoprotein Ib- α is an important mediator of ischemic stroke in mice[J]. Exp Translat Stroke Med, 2011, 3(8): 9-11.
- [5] Afshar-Kharghan V, Li CQ, Khoshnevis-Asl M, et al. Kozak sequence polymorphism of the glycoprotein (GP) Ib α gene is a major determinant of the plasma membrane levels of the platelet GP I b - I X - V complex[J]. Blood, 1999, 94(1): 186-191.
- [6] Hsieh K, Funk M, Schillinger M, et al. Vienna Stroke Registry. Impact of the platelet glycoprotein Ib alpha Kozak polymorphism on the risk of ischemic cerebrovascular events: a case-control study[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2004, 15(6): 469-473.
- [7] Baker RI, Eikelboom J, Lofthouse E, et al. Platelet glycoprotein Ib α Kozak polymorphism is associated with an increased risk of ischemic stroke[J]. Blood, 2001, 98(1): 36-40.
- [8] Pina-Cabral LB, Carvalhaisa V, Mesquita B. Allelic and genotypic frequencies of platelet glycoprotein polymorphisms in a Portuguese population[J]. Rev Port Cardiol, 2013, 32(2): 111-115.
- [9] Hancer VS, Diz-Küçükaya R, Nalcaci M. Turkish population data on the factor XIII Val34Leu, (下转第 445 页)

以 C677T 和 A1298C 多见。James 等^[9]研究发现, C677 基因的 CT 杂合型突变可使酶的活性下降 35%, TT 纯合型突变更可使酶的活性下降 70%; 而 A1298C 中纯合型 CC 的酶活性也有明显降低。MTHFR 活性降低将导致 Hcy 向蛋氨酸转化受阻, Hcy 在体内蓄积, 形成高 Hcy 血症^[10]。本研究发现, C677 TT 纯合突变基因携带者血清 Hcy 水平均明显高于野合型和杂合型携带者, A1298 CC 纯合突变基因携带者血清 Hcy 水平明显高于 AA 野合型基因携带者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 MTHFR 基因突变可以引起血清 Hcy 水平升高。

3.3 MTHFR 基因多态性与先兆流产 MTHFR 基因多态性是否可以增加流产的发生风险, 观点尚不一致。宋绿茵等^[11]通过比较 50 例习惯性流产者和 56 例健康孕妇的基因分布频率, 发现 MTHFR C677T 的纯合突变与习惯性流产有明确的相关关系, 韩红敬等^[12]的结论与之相同; 刘宇岩等^[13]通过 Meta 分析了 22 篇文献发现, MTHFR C677T 与国内人群复发性流产相关, 但在其他国家人群中并未发现同样结果。MTHFR 基因多态性是否可以用于解释先兆流产的发生, 目前尚未见报道。本研究发现, 研究组 MTHFR C677 的 TT 基因型频率虽较对照组高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明 C677T 突变不是构成先兆流产的遗传风险因子, 与上述研究有所差异, 分析其原因可能为: (1) 不同地区人群中 MTHFR 基因分布频率不同, 本研究样本仅来自中山市, 结果可能受不同地区和种族因素影响; (2) 不同人群的饮食习惯不同, 使得通过食物来源的叶酸摄入量不同, 最终导致体内 Hcy 浓度不同; (3) 补充叶酸后 TT 基因型携带者 Hcy 浓度较其他基因型携带者下降更快, 本研究并未排除孕妇于孕前或孕期补充叶酸^[14]。以上因素可能影响了 MTHFR 活性下降升高 Hcy 的效果, 而使得不同人群中 MTHFR 基因多态性与先兆流产的相关性发生改变。本研究还发现, 研究组 MTHFR A1298 的 CC 纯合型基因频率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。A1298 CC 纯合突变可能是导致先兆流产的一个遗传危险因素, 而杂合突变并未观察到可增加先兆流产的发生; A1298 CC 纯合突变可能通过升高血 Hcy 水平而增加先兆流产的发生风险。补充叶酸是已证实的降低血 Hcy 的有效手段, 对 MTHFR 携带者额外补充叶酸, 可能有助于降低先兆流产的发生率, 但其具体剂量及用药时机尚待进一步研究。

综上所述, Hcy 升高是先兆流产的重要危险因素; MTHFR A1298C 基因多态性可能通过影响血清 Hcy 水平而与先兆流产相关。通过基因型分析筛选先兆流产高危人群, 个性化补充叶酸, 对高危人群提前预防和监测, 将有助于进一步降低先兆流产的发生率。

参考文献

[1] Rai V. Methylenetetrahydrofolate reductase gene A1298C

polymorphism and susceptibility to recurrent pregnancy loss; a meta-analysis[J]. Cell Mol Biol, 2014, 60(2): 27-34.

[2] 肖世金, 赵爱民. 复发性流产病因学研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(1): 41-45.

[3] 涂虹霞, 苏放明. 血栓前状态与妊娠期疾病抗凝治疗的相关问题[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(9): 1471-1474.

[4] 董雪梅, 杜晓钟, 赵翠生, 等. 血栓形成倾向与反复自然流产的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(2): 197-200.

[5] Bellver J, Soares SR, Alvarez C, et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion[J]. Hum Reprod (Oxford, England), 2008, 23(2): 278-284.

[6] Nelen WL, Bulten J, Steegers EA, et al. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss[J]. Hum Reprod (Oxford, England), 2000, 15(4): 954-960.

[7] Sztenc S. Hyperhomocysteinemia and pregnancy complications[J]. Ginekol Pol, 2004, 75(4): 317-325.

[8] 邓旭, 贾得志. 血同型半胱氨酸检测的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(15): 2037-2039.

[9] James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, et al. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome[J]. Am J Clin Nutr, 1999, 70(4): 495-501.

[10] Mandaviya PR, Stolk L, Heil SG. Homocysteine and DNA methylation; a review of animal and human literature[J]. Mol Genet Metab, 2014, 113(4): 243-252.

[11] 宋绿茵, 戚潜辉, 余达贤, 等. 同型半胱氨酸代谢相关酶基因多态性与习惯性流产关系的研究[J]. 中华围产医学杂志, 2005, 8(3): 160-164.

[12] 韩红敬, 沈浣, 王艳槟, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 677 位多态性、高同型半胱氨酸血症与复发性流产[J]. 生殖与避孕, 2012, 32(7): 486-489.

[13] 刘宇岩, 杨博逸, 李永芳, 等. 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性与原因不明复发性流产关联的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2013, 16(31): 2992-2997.

[14] 邢金芳, 贾莉婷, 袁恩武, 等. 育龄女性基因多态性对补充叶酸降低 HCY 的影响[J]. 医药论坛杂志, 2014, 35(5): 10-11.

(收稿日期: 2015-07-25 修回日期: 2015-09-25)

(上接第 442 页)

glycoprotein Ib alpha Kozak and p selectin glycoprotein ligand 1 loci[J]. Cell Biochem Funct, 2005, 23(1): 55-58.

[10] 张爱琴, 郑敏, 郝跃伟, 等. 脑梗死患者血小板膜糖蛋白 I b α 基因 HPA-2、Kozak 位点多态性分析[J]. 山东医药, 2010, 50(38): 23-24.

[11] 魏伟明, 叶加建, 邵美英. 血浆 P-选择素和血小板聚集功能与急性脑梗死的相关性探讨[J]. 咸宁学院学报: 医学版, 2012, 26(1): 25-27.

(收稿日期: 2015-07-05 修回日期: 2015-10-10)