

不稳定型心绞痛患者血管紧张素基因多态性与同型半胱氨酸的相关性研究

邵静¹ 张华敏(通讯作者)²

450000 河南中医药大学第一附属医院(郑州)¹

450000 河南中医药大学第一临床医学院(郑州)²

doi:10.3969/j.issn.1007-614x.2018.11.077

摘要 目的:分析并探讨冠心病不稳定型心绞痛(UA)患者血管紧张素转换酶(ACE)基因多态性与血清同型半胱氨酸(HCY)水平之间的关系。方法:收治老年病科住院患者96例作为试验组,对照组为同期健康志愿者96例。对比两组间血清HCY水平与基因I/D多态性。并根据PCR产物电泳结果分II型纯合子、ID型杂合子、DD型纯合子3组。结果:试验组ACE基因的DD基因型频率高于对照组;相比于对照组患者,试验组的血清HCY水平明显上升;Logistic回归显示,冠心病风险增加和血清HCY水平的上升存在直接相关性。结论:ACE基因I/D多态性中DD及ID基因型是CHD的独立危险因素,随DD基因型频率的增加,冠心病风险加大;CHD患者血清HCY水平较正常人明显升高,其中UA患者升高更加显著。提示血清HCY水平与ACE位点的基因型均共同与冠心病,尤其是不稳定型心绞痛有良好的相关性。

关键词 ACE基因多态性;不稳定型心绞痛;血清HCY水平

Correlation between angiotensin gene polymorphism and homocysteine in patients with unstable angina pectoris

Shao Jing¹, Zhang Huamin (Corresponding author)²

First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine (Zhengzhou City) 450000¹

First Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine (Zhengzhou City) 450000²

Abstract Objective: To analyze and discuss the relationship between angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism and coronary heart disease, unstable angina pectoris (UA) and serum homocysteine (HCY) level. Methods: 96 cases of hospitalized patients in the department of geriatrics were treated as the experimental group, and the control group was 96 cases of healthy volunteers. The serum HCY level and gene I/D polymorphism were compared between groups. According to the electrophoresis results of PCR products, they were divided into the 3 groups: type II homozygote, type I D heterozygote and DD homozygote. Results: The DD genotype frequency of ACE gene in the experimental group was higher than that of the control group. Compared with the control group, the serum level of HCY in the experimental group was significantly increased. Logistic regression shows a direct correlation between increased risk of coronary heart disease and a rise in serum HCY levels. Conclusion: The DD and ID genotypes in the ACE gene I/D polymorphism are independent risk factors for CHD, the risk of coronary heart disease increases with the increase in the frequency of DD genotypes, the level of serum HCY in CHD patients was significantly higher than that of normal people, and the increase of UA patients was more significant. It is suggested that both the serum HCY level and the genotype of ACE loci are associated with coronary heart disease, especially unstable angina pectoris.

Key words ACE gene polymorphism; Unstable angina pectoris; Serum HCY level

UA属于冠心病中急性冠脉综合征的常见类型。ACE(I/D)基因多态性最先被证实与心肌梗死的发生有关;缺失型纯合子罹患CHD的危险性明显增加^[1],并在参与HCY代谢过程起关键作用。有研究显示,提高血清HCY水平会对血小板所介导平滑肌细胞产生具有刺激性作用,由此就会对血管内皮细胞造成损伤,进而引发动脉粥样硬化。本研究分析与探讨ACE基因多态性与UA及血清HCY水平之间的关系,以期预测CHD的发生风险、危险分层和ACE基因多态性的推广提供重要依据。

资料与方法

收治老年病科住院患者96例作为试验组,对照组为同期健康志愿者96例。试验组男58例,女38例;年龄60~71岁,平均(64.8±5.22)岁;病程4.7~8.2年,平均(6.42±2.05)年;体重指数(BMI)(28.15±4.87)kg/m²;收缩压(125.58±15.09)mmHg,舒张压(73.56±10.21)mmHg。对照组男59例,女37例;年龄40~61岁,平均(50.5±10.05)岁;BMI(23.73±2.28)kg/m²;收缩压(110.65±13.56)mmHg,舒张压(70.58±7.74)mmHg。

诊断标准:本研究患者通过冠脉造影、冠脉CTA以及平板运动结果证实

CHD。具体参考标准为《非ST段抬高心肌梗死与不稳定型心绞痛诊疗指南》^[2]。

纳入标准:与以上诊断标准相符合,研究对象签署知情同意书,自愿参与研究。

排除标准:存在心肌病、先天性心脏病、肝肾疾病、心脏瓣膜病、免疫性疾病、恶性肿瘤、妊娠或哺乳期等。

方法:①HCY测定:由病房护士于清晨抽取两组人员静脉血5mL检测HCY水平,采用SynchronCX7全自动生化分析仪检测,应注意在采集血液样本之后及时进行血浆分离,将其制作成无蛋白滤液,同时在测定前用巯基试剂确保二硫

键打开。因为HCY以多种形式存在于血浆内部，必须对结合型、还原型以及氧化型3种HCY组分进行检测，由河南中医学院第一附属医院实验室进行具体操作。②ACE(I/D)多态性检测：同时抽取两组外周静脉血2 mL，应用DNA提取试剂盒将患者DNA提取出来，选择PCR技术实现ACE基因的进一步扩增。操作具体反应条件为5 min 95 ℃的预变性，循环数30个，各循环变性时间45 s，反映结束前进行10 min的延伸，通过琼脂糖凝胶实施电泳检测。目的基因片段经PCR扩增后有存在287 bp的DNA片断则为插入(I)型，即I等位基因，缺失287 bp的DNA片断则为缺失(D)型，即D等位基因。PCR产物电泳后条带长度490 kb，表示存在插入序列，为II型；目的条带长度190 kb，表示存在缺失序列，即DD型纯合子；若条带长度同时具有190 kb又有490 kb则表示同时存在插入、缺失序列，即ID杂合子。③冠状动脉斑块硬化程度评定：采用德国西门子64排螺旋CT(SOMATOM Definition)对冠状动脉斑块进行检测，静息心率>70次/min患者，检查前30 min口服50~100 mg倍他乐克，将其心率控制在<70次/min。完成扫描后，由工作站(MMWP9594)分析。基于原始横断位图像，通过相关后处理软件实施图像重建，其中包括最大密度投影、曲面重组、容积再现以及多平面重组，多角度重建患者病变部位，对患者管腔中斑块特性进行分析。所有图像由两名有经验的放射科医师进行分析。根据CT值(14±26)HU、(91±21)HU、(419±194)HU将粥样斑块区分为软斑块、中等密度斑块和钙化斑块。

统计学方法：采用SPSS 20.0进行统计分析，计算CHD组及对照组II、ID和DD 3种基因型的频数，应用 χ^2 检验对两组间基因型及等位基因的频率进行比较；两组间年龄、体重指数、血清HCY水平等均数比较用t检验；采用Logistic回归模型逐步分析CHD的独立危险因素； $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 两组患者ACE(I/D)多态性基因型及等位基因频率比较[n(%)]

组别	基因型			等位基因型	
	II	ID	DD	I	D
对照组	29(31.6)	23(26.1)	8(32.4)	46(47.2)	51(46.3)
试验组	27(29.8)	21(30.6)	14(45.8)	39(37.2)	71(59.4)

表2 两组血清HCY水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	HCY水平($\mu\text{mol/L}$)	t	P
试验组(n=96)	20.14 ± 11.83	6.94	< 0.05
UA组(n=63)	16.31 ± 10.65		
SA组(n=33)	12.62 ± 9.48		
对照组(n=96)	8.97 ± 6.48		

结果

两组患者ACE(I/D)多态性基因型及等位基因频率比较：两组间等位基因频率分布和患者ACE基因型间的数据比较，差异有统计学意义($\chi^2=7.059, P=0.008$)。此外，UA患者的D等位基因频率、DD基因型明显比健康人群高。见表1。

试验组与对照组血清HCY水平比较：与对照组患者相比，冠心病组患者血清HCY水平比较高，两组数据差异有统计学意义($P < 0.05$)，且以UA组HCY水平增高较明显。见表2。

利用Logistic回归分析显示，冠心病风险增加和血清HCY水平上升具有直接相关性，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表3。

讨论

UA发病机制在于斑块本身具有易损性，斑块破裂出血引发人体内血小板局部的黏附聚集，进而形成诱发性腔内堵塞性血栓^[3]，造成心肌严重供血不足^[3]。近些年，UA的发病率逐渐升高，发病年龄渐趋年轻化。其发病因素大致分为环境、遗传两方面。在探索UA遗传因素方面，关键在于遗传影响脂代谢机制。20世纪70年代后，很多研究发现，HCY水平升高和AS相关性极大，其发病机制可能为引起血管内皮损伤，斑块堆积，促进血管收缩及血栓形成。血清HCY水平越高，则冠脉病变越重^[4]。另一方面，肾素-血管紧张素系统在心血管疾病的病理生理机制中发挥重要的作用，ACE基因DD型可能为CHD的独立危险因素。目

前发现ACE基因对心血管的影响作用包括导致血管内皮增生及血管收缩、导致血管内缓激肽水平降解，从而不能发挥扩血管作用。

本研究也对以上观点进行了证实，因此冠心病的发生和血清HCY、ACE基因DD基因多态性的相关性极为密切，测定以上两项指标便于及时预防CHD和病症的危险分层^[5]，将血清HCY水平与ACE基因DD型基因多态性作为早期筛查CHD时的辅助指标，其临床应用前景非常广阔。但是时间仓促，本研究尚缺乏完善性，为进一步明确血清HCY水平和ACE基因型多态性为冠心病发病的一个独立危险因素，必须深入研究，扩大样本数量以降低实验偏倚率，从而获取更多有价值的信息，此为我们接下来的重点研究方向。

参考文献

- [1] 陈玲,王瑜,李革.血管紧张素转化酶基因多态性与肥厚性心肌病相关性的Meta分析[J].甲方军医学杂志,2013,38(12):982-988.
- [2] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编委会.不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.
- [3] 高慧锋.益气化痰法治疗不稳定性心绞痛临床研究[J].中医学报,2014,29(4):1481-1482.
- [4] 夏世杰.不稳定型心绞痛患者Hcy和hs-CRP水平与冠脉病变SYNTAX评分的相关性[J].泰山医学院学报,2014,35(11):1127-1128.
- [5] 王文,刘明波,隋辉,等.中国心血管病的流行状况与防治对策[J].中国心血管病杂志,2012,17(5):321-323.

表3 两组Logistic回归分析调整

变量	B	S.E.	Wald	P	OR	95% CI
性别	1.170	0.258	19.761	< 0.05	3.769	1.986 ~ 4.732
年龄	0.081	0.015	54.831	< 0.05	2.658	1.095 ~ 1.189
HCY水平	0.230	0.068	39.226	< 0.05	2.238	1.1942 ~ 1.217