

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2004)13-03-0340-05

血管紧张素转化酶和载脂蛋白 E 基因多态性对新诊 2 型糖尿病患者亚临床动脉粥样硬化的预测

陈小燕¹, 周智广¹, 唐炜立¹, 周启昌², 颜湘¹, 彭健¹, 刘志文¹

(中南大学湘雅二医院 1. 代谢内分泌研究所; 2. 超声诊断科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 2 型糖尿病; 基因多态性; 亚临床; 动脉粥样硬化; 血管紧张素转化酶; 载脂蛋白 E

[摘要] 目的 为探讨血管紧张素转化酶和载脂蛋白 E 基因多态性与新诊 2 型糖尿病多因素强化干预条件下亚临床动脉粥样硬化发生的关系。方法 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性方法检测湖南地区汉族新诊 2 型糖尿病患者及 93 例无糖尿病对照者血管紧张素转化酶及载脂蛋白 E 的基因多态性, 分别比较血管紧张素转化酶和载脂蛋白 E 基因型间以及两基因型协同作用下体重、血糖、血压、血脂和胰岛素抵抗等代谢指标水平的差异, 比较分析无动脉粥样硬化与亚临床动脉粥样硬化患者血管紧张素转化酶及载脂蛋白 E 基因型分布特点。采用 Logistic 回归模型分析血管紧张素转化酶、载脂蛋白 E 基因型及二者协同作用下与多因素干预条件下亚临床动脉粥样硬化发生的关系。结果 157 例新诊 2 型糖尿病患者中, 载脂蛋白 E 基因型及等位基因频率分布与对照组比较差异无显著性 ($P > 0.05$); 血管紧张素转化酶 IV 等位基因频率显著高于对照组 (0.707 比 0.581, $P < 0.05$), 血管紧张素转化酶 DD 携带者收缩压水平与 II 及 ID 携带者比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。载脂蛋白 E 4/X 基因型携带者低密度脂蛋白胆固醇水平显著高于 2/X 携带者 ($P < 0.01$); 血管紧张素转化酶及载脂蛋白 E 基因型对收缩压及低密度脂蛋白胆固醇水平无交互作用。两基因多态性与各代谢指标干预 1 年达标情况和动脉内中膜厚度无相关关系 ($P > 0.05$)。血管紧张素转化酶 DD 携带者无一例发生亚临床动脉粥样硬化, 与非 DD 携带者比较差异接近显著性 ($P = 0.059$), 未发现载脂蛋白 E 基因多态性与亚临床动脉粥样硬化发生的相关性。结论 以上提示, 载脂蛋白 E 基因多态性对新诊 2 型糖尿病患者多因素干预条件下亚临床动脉粥样硬化的发生无预测作用; 血管紧张素转化酶 DD 基因型可能是新诊 2 型糖尿病患者多因素干预条件下亚临床动脉粥样硬化发生的负性预测因子。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association of Angiotensin 1 Converting Enzyme and Apolipoprotein E Gene Polymorphisms with the Risk of Subclinical Atherosclerosis in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes

CHEN Xiao-Yan¹, ZHOU Zhi-Guang¹, TANG Wei-Li¹, ZHOU Qi-Chang², YAN Xiang¹, PENG Jian¹, and LIU Zhi-Wen¹

(1. Institute of Metabolism and Endocrinology; 2. Department of Ultrasound, Xiangya 2nd Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

[KEY WORDS] Type 2 Diabetes Mellitus; Polymorphism; Subclinical; Atherosclerosis; Angiotensin 1-Converting Enzyme; Apolipoprotein E

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between angiotensin converting enzyme (ACE), apoE gene polymorphisms and the risk of subclinical atherosclerosis (As) in newly diagnosed type 2 diabetes after multifactorial intensified intervention. **Methods** The DNA polymorphisms in ACE and apoE were determined by PCR-RFLP between 157 newly diagnosed diabetic patients and 93 controls in Han's population of Hunan. Data of body weight, HbA1c, blood pressure, blood lipid and insulin resistance were compared among the groups with different genotypes of ACE and apoE. Characteristics of ACE and apoE gene polymorphisms were compared between patients with and without subclinical As. The association of the risk of subclinical As and apoE, ACE genotypes and their synergistic effects were determined by Logistic regression analysis. **Results** Frequencies of apoE genotypes in 157 individuals were not different between patients and controls ($P > 0.05$), whereas the frequencies of ACE-I alleles were significantly higher than that in the controls (0.707 vs 0.581, $P < 0.05$). No significant relationship was identified between ACE polymorphisms and blood pressure in this population. ApoE4/X carriers had higher LDLC than that in 2/X carriers (3.19 ± 0.84 mmol/L vs 2.42 ± 0.37 mmol/L, $P < 0.01$). No synergistic effect was found in ACE and apoE genotype on sBP or LDLC level. There was no association between targeted value of metabolic parameters, arterial intima-media thickness and the two gene polymorphisms. Meanwhile, no correlation was found between apoE genotypes and the incidence of

[收稿日期] 2004-04-26 [修回日期] 2004-11-05

[基金项目] 国家“十五”攻关项目(2001BA702B01, 2001BA702B04)及湖南省科技厅项目(02SSY3065)

[作者简介] 陈小燕, 博士, 主治医师, 研究方向为糖尿病血管并发症早期干预, 现在广州医学院附属第一医院内分泌科。通讯作者周智广, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为自身免疫糖尿病和糖尿病血管病变, E-mail 为 zhouzg@hotmail.com。唐炜立, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为糖尿病教育和糖尿病血管病变。

subclinical As. None of the patients with ACE-DD homozygote suffered from subclinical As, approaching significant difference compared to patients with ACE-II and ID genotype ($P = 0.059$). **Conclusions** ApoE gene polymorphism may be not a predictor, but ACE-DD genotype might be a negative one for the development of subclinical As in patients with newly diagnosed type 2 diabetes after one year multifactorial intervention.

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)及动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生与遗传易感性的关系较密切^[1]。血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)及载脂蛋白 E 基因是目前研究得较成熟的其多态性与血脂及血压关系密切的两个基因,对于脂代谢紊乱和高血压发生率更高的 T2DM 患者,在以抗血小板聚集为基础的强化血糖、血压、血脂及体重的多因素干预条件下其干预效果及 As 的发生与上述两基因多态性关系如何?目前尚无临床研究报道。本研究旨在明确上述两基因多态性与新诊 T2DM 患者多因素干预效果及其亚临床 As 发生的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

2002 年 1~10 月本院糖尿病专科门诊确诊的 T2DM 患者。纳入标准如文献[2]所述。开始纳入干预患者 170 例,完成 1 年干预者 161 例(94.1%)。其中基因检测的有效人群(指湖南地区汉族人)为 157 例,其中男性 78 例,女性 79 例,年龄 54 ± 9 岁。对照组为 93 例湖南地区汉族人,来自两个社区流行病学调查人群,个体间无血缘关系,3 代以上无糖尿病家族史,经 75 g 葡萄糖耐量试验证实无糖尿病,年龄 67 ± 3 岁,其中有高血压病史者 25 例(26.9%),有高血脂病史者 6 例(6.4%)。

1.2 多因素干预方案及靶目标

按文献[3]进行。

1.3 基因扩增

采用晶美公司提供的 DNA 抽提试剂盒提取基因组 DNA,聚合酶链反应一限制片长多态性方法扩增 ACE 及载脂蛋白 E 基因。两基因扩增引物均由上海生物工程研究所合成。等位基因频率的计算采用平衡法。

血管紧张素转化酶基因扩增体系包括:基因组 DNA 4 μ L, dNTPs 0.4 μ L, 25 mmol/L MgCl₂ 2.0 μ L, 上下游引物(分别为 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3' 及 5'-GAC GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGAT-3')各 0.8 μ L, DNA Taq 酶(Promega 公司提供) 0.4 μ L。反应程序为:94 $^{\circ}$ C 45 s \rightarrow 58 $^{\circ}$ C 45 s \rightarrow 72 $^{\circ}$ C 90 s, 共 32 个循环。扩增产物采用竖式电泳槽(Bio-Rad 公司制造)、6% 聚丙烯酰胺凝胶电泳(200 mV, 3 h),

银染色,以 pUC Mix marker(上海生物工程研究所提供)作为 DNA 片断大小的标准物观察结果。取所有 DD 型样本的第一次聚合酶链反应扩增产物 1.0 μ L 作为模板 DNA,除上游引物(5'-TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAG-3')及下游引物(5'-TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA-3')和扩增条件除退火温度为 60 $^{\circ}$ C、循环次数为 20 次与第一次聚合酶链反应不同外,其余条件与第一次聚合酶链反应相同。结果观察方法同上。

载脂蛋白 E 基因扩增体系包括:基因组 DNA 1.6 μ L, dNTPs 0.5 μ L, 25 mmol/L MgCl₂ 1.5 μ L, 上下游引物(分别为 5'-AAC AAC TGA CCC CGG TGG CG-3' 及 5'-ATG GCG CTG AGG CCG CGC TC-3')各 0.5 μ L, 10% 二甲基亚砜 2.5 μ L, Taq 酶 0.4 μ L。反应程序为:94 $^{\circ}$ C 50 s \rightarrow 60 $^{\circ}$ C 50 s \rightarrow 72 $^{\circ}$ C 1 min, 共 32 个循环。取 10 μ L 特异扩增产物分别加入 HhaI 0.5 μ L、10 \times buffer B 2 μ L、100 \times BSA 0.2 μ L(由 Promega 公司提供),37 $^{\circ}$ C 水浴 6 h。酶切产物以 pUC19 DNA/MspI 酶解片断(上海生物工程研究所提供)作为 DNA 片断大小的标准物观察结果。

1.4 统计学处理

采用 SPSS11.5 软件包进行统计分析,所有数据以均数 \pm 标准差或中位数及范围表示。计数资料的组间比较采用 t 检验或秩和检验。两组以上的计数资料比较采用单因素方差分析。基因型、等位基因频率间相对危险度比较采用卡方检验。采用 Logistic 回归模型判断亚临床 As 各危险因素作用的大小,分别计算其比数比[Exp(B)]及 95% 可信区间(CI)。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 血管紧张素转化酶及载脂蛋白 E 基因多态性及其分布

血管紧张素转化酶基因经聚合酶链反应扩增后电泳可分为 3 种基因型,分别为 II 型(490 bp 片段)、DD 型(190 bp 片段)和 ID 型(490 bp 及 190 bp 片段)(图 1, Figure 1)。所有 DD 基因型在第二次聚合酶链反应扩增后电泳, I 等位基因可见一 335 bp DNA 条带, D 等位基因无扩增产物。35 例 DD 基因型中 7 例为 I/D 者,错判率为 20%。

载脂蛋白 E 基因聚合酶链反应产物片断大小

为 291 bp, 经特异的限制性内切酶消化后, 可出现 6 种片段大小的组合, 分别代表 6 种基因型(图 2, Figure 2), 包括 E2/2(91 bp 和 83 bp)、E3/3(91 bp、48 bp 和 35 bp)、E4/4(72 bp、48 bp 和 35 bp)、E2/3(91 bp、83 bp、48 bp 和 35bp)、E4/3(91 bp、72 bp、48 bp 和 35 bp) 以及 E4/2(91 bp、83 bp、72 bp、48 bp 和 35 bp)。

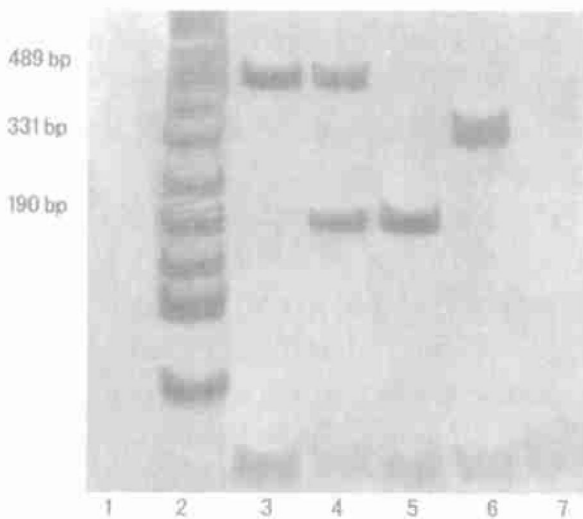


图 1. 血管紧张素转化酶基因扩增产物 2 为 marker, 3 为 I/I, 4 和 7 为 I/D, 5 和 6 为 D/D。

Figure 1. Amplified production of ACE gene

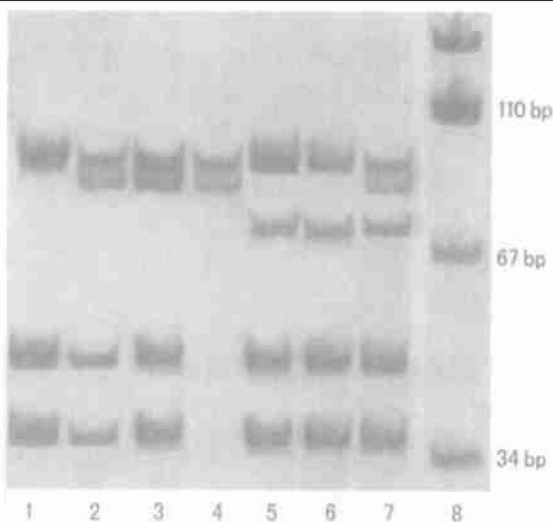


图 2. 载脂蛋白 E 基因酶切产物 1 为载脂蛋白 E3/3, 2 和 3 为载脂蛋白 E2/3, 4 为载脂蛋白 E2/2, 5 和 6 为载脂蛋白 E4/3, 7 为载脂蛋白 E4/2, 8 为 Marker。

Figure 2. Enzyme resected production of apoE gene

250 例被检者中, 血管紧张素转化酶及载脂蛋白 E 基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 氏平衡。ACE-DD 基因型携带者较对照组少 (6.4% 比 19.4%, $P < 0.05$); I 等位基因比例显著高于对照组 (70.7% 比 58.1%), D 等位基因频率显著低于对照组 (29.3% 比 41.9%, $P < 0.05$)。载脂蛋白 E 等位基因频率与对照组比较差异无显著性 (ϵ_2 为 9.6% 比 9.1%; ϵ_3 为 81.8% 比 82.3%; ϵ_4 为 8.6% 比 8.6%; $P > 0.05$)。

2.2 血管紧张素转化酶及载脂蛋白 E 基因型间生物化学指标水平的比较

表 1(Table 1) 显示, ACE-DD 携带组基线收缩压及 24 h 尿白蛋白定量(24hALB) 显著低于 II 及 ID 携带组 ($P < 0.05$), 高敏 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 则高于后者 ($P < 0.05$); 调整年龄后 3 组间收缩压及 24 h 尿白蛋白定量水平差异消失 ($P > 0.05$), CRP 的差异仍然存在。3 组间干预 1 年前后 Δ CRP 水平比较显示, DD 携带组 CRP 下降较 II 及 ID 携带组显著 ($P < 0.05$)。DD 携带组无一例发生亚临床 As, 与 II 及 ID 携带组比较差异接近显著性 ($P = 0.059$)。

将载脂蛋白 E 基因型分为 E2/X、E3/3 及 E4/X 3 类, E2/2 归类于 E2/X, 由于 E2/4 作用为中性, 统计时不包括在内(153 例有效患者)。表 2(Table 2) 显示载脂蛋白 E4/X 携带组 LDLC 水平显著高于 E2/X 及 E3/3 携带组 ($P < 0.01$), 调整年龄后该差异显著性不变; 各基因型间干预 1 年亚临床 As 发生率差异无显著性 ($P > 0.05$)。

另外, 两基因任意基因型组合间血压、体质指数、腰臀比、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、24 h 尿白蛋白、CCA-IMT、FA-IMT 及 CIA-IMT 等比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。两基因各基因型间体重、血压、血糖、血脂和尿白蛋白等代谢指标干预达标情况差异无显著性 ($P > 0.05$)。分别作 CCA-IMT、FA-IMT 与载脂蛋白 E- ϵ_4 及 ACE-I、D 等位基因的相关分析, 未发现载脂蛋白 E 及 ACE 基因多态性与 IMT 之间的相关性 ($P > 0.05$)。以亚临床 As 发生与否(1, 2) 为因变量, 以患者性别、吸烟情况、基线 BMI、WHR、HOMA-IR、血脂、血压、HbA1c、IMT、24 h 尿白蛋白和 CRP 等代谢指标、ACE-II、DD 及载脂蛋白 E2/X、载脂蛋白 E4/X 基因型、ACE、载脂蛋白 E 基因各种协同方式为自变量作 Logistic 回归分析。结果显示上述代谢指标及所有基因型均未进入 Logistic 回归模型。

表 1. 血管紧张素转化酶各基因型间生物化学指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of biochemical parameter levels among ACE genotypes

指 标	II (n=75)	ID (n=72)	DD (n=10)
年龄 (岁)	53.6±8.2	54.3±8.7	49.8±8.0 ^a
高血压史 (Y/N)	41/34	30/39	4/6
高血脂史 (Y/N)	33/42	33/36	2/8
体质指数 (kg/m ²)	23.7±2.3	24.7±2.8	24.8±2.9
腰臀比	0.90±0.06	0.90±0.06	0.86±0.06
收缩压 (mm Hg)	118.3±17.0	117.2±16.0	108.0±17.5 ^b
舒张压 (mm Hg)	77.6±9.8	75.8±10.5	73.5±8.2
糖化血红蛋白	7.44%±2.16%	7.78%±2.46%	7.19%±2.20%
甘油三酯 (mmol/L)	1.79	1.64	2.18
总胆固醇 (mmol/L)	5.10±1.26	5.36±1.04	5.23±1.17
HDLC (mmol/L)	1.34±0.42	1.30±0.30	1.44±0.36
LDLC (mmol/L)	2.90±1.02	3.06±0.78	2.91±0.96
胰岛素抵抗指数	3.89	4.57	4.0
24 h ALB (mg/d)	44.0	38.7	25.7 ^b
CRP (mg/L)	0.64	0.54	1.15 ^a
△CRP (mg/L)	-0.01	-0.04	-0.38 ^a
IMT (mm)			
颈总动脉	0.70±0.09	0.72±0.09	0.68±0.08
FA	0.77±0.06	0.78±0.07	0.68±0.08
CIA	0.77±0.06	0.78±0.07	0.76±0.07
亚临床 As	17.3% (13/75)	17.4% (12/69)	0 (0/10) ^c

a: $P < 0.05$, c: $P = 0.059$, 与 ID 及 II 基因型比较; b: $P > 0.05$, 调整年龄后与 ID 及 II 基因型比较。

表 2. 载脂蛋白 E 各基因型间生物化学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of biochemical parameter levels among apoE genotypes

指 标	2/X (n=23)	3/3 (n=106)	4/X (n=24)
年龄 (y)	53.3±8.2	54.1±8.6	51.9±7.8
高血压史 (Y/N)	13/10	48/58	14/10
高血脂史 (Y/N)	8/15	47/59	11/13
体质指数 (kg/m ²)	24.3±3.2	24.0±2.4	25.3±2.5
腰臀比	0.89±0.06	0.90±0.06	0.90±0.06
收缩压 (mm Hg)	120.0±15.8	116.4±17.6	115.4±16.0
舒张压 (mm Hg)	78.7±11.3	76.1±10.0	76.2±8.6
糖化血红蛋白	8.09%±2.98%	7.44%±2.19%	7.66%±1.98%
甘油三酯 (mmol/L)	1.47	1.72	1.85
总胆固醇 (mmol/L)	5.03±1.14	5.21±1.16	5.49±1.18
HDLC (mmol/L)	1.28±0.36	1.35±0.38	1.29±0.28
LDLC (mmol/L)	2.42±0.37	3.05±0.92	3.19±0.84 ^a
胰岛素抵抗指数	4.10	4.28	3.98
24 h ALB (mg/d)	48.0	38.7	41.5
CRP (mg/L)	0.62	0.71	0.43
△CRP (mg/L)	-0.05	-0.03	0.00
IMT (mm)			
颈总动脉	0.71±0.09	0.70±0.09	0.71±0.09
FA	0.69±0.09	0.71±0.09	0.72±0.09
CIA	0.76±0.07	0.78±0.06	0.78±0.05
亚临床 As	17.4% (4/23)	16.0% (17/106)	12.5% (3/24)

a: $P < 0.01$, 与 3/3 及 2/X 基因型比较。

3 讨论

3.1 湖南地区新诊 2 型糖尿病患者血管紧张素转化酶及载脂蛋白 E 基因多态性

血管紧张素转化酶基因 I/D 多态性频率存在明显的种族和地区性差异, 西方国家人群 DD 基因频率较高^[4]。本研究显示 ACE-II、ID、DD 基因型比例与香港地区相近^[5], 低于国内某些地区所报道的 20% 左右^[6]。造成后者 ACE-DD 基因频率过高的原因可能与研究采用 Rigat 法有关。本研究在 Rigat 基础上, 利用第二对引物进一步检测错分的 DD 基因型, 35 例 DD 基因型中检出 7 例 ID 基因型, 错分率为 20% (7/35); 造成 DD 基因频率过高的其他原因可能与病例选择的偏倚及样本量等有关。本研究中 T2DM 患者 ACE-I 等位基因频率显著高于对照组, 提示 ACE-I 等位基因可能是致 T2DM 的遗传危险因素之一。有研究发现 ACE 基因 I/D 多态性与胰岛素抵抗相关, 其中 I 等位基因携带者胰岛素抵抗程度更明显^[7]。由此可见, ACE-I 等位基因可能通过增加胰岛素抵抗遗传易感性进而促使 T2DM 发生。本研究发现载脂蛋白 E 基因各基因型比例及等位基因频率与正常对照组差异无显著性, 与文献[8]报道一致。

3.2 血管紧张素转化酶和载脂蛋白 E 基因多态性与血脂及血压的关系

Bengtsson 等^[9]大型社区研究显示, ACE 基因多态性与高血压相关, D 等位基因可增加高血压的易感性, T2DM 患者这一易感性增加。本研究中, ACE-DD 携带者收缩压水平显著低于其他基因型者, 调整年龄后这一差异消失, 提示该血压差异是由于年龄不同造成的, 与遗传易感性无关。本研究未发现 ACE 基因多态性与血压水平的关系, 与国内其它研究结果一致^[5]。造成研究结果差异的原因可能与研究人群的种族不同及基础疾病不同有关。T2DM 血压增高的原因较 1 型糖尿病及非糖尿病患者更复杂, 在这种情况下, DD 基因型对 ACE 水平的影响可能被其他作用掩盖, 因而未能显示其与血压的关联。

有报道提示载脂蛋白 E 多态性与胆固醇变异的一致性较一般人群低^[10], 可能与 T2DM 患者脂代谢紊乱的原因更复杂, 使遗传易感基因的作用不易显现有关。本研究显示, 载脂蛋白 E4/X 携带者 LDLC 水平较高, 2/X 携带者 LDLC 水平较低, 提示 ε4 等位基因在糖尿病人群同样是高 LDLC 水平的易感基因, 而且这种差异并不因 ACE 基因多态性的协同作用而改变。ε4 等位基因携带者 LDLC 水平较高的原因可能与在糖尿病人群, ε4 等位基因携带者其

载脂蛋白 E 浓度亦是较低的,还可能与其可下调肝脏 LDL 受体活性有关。由此可见,ε4 等位基因可能是湖南地区汉族新诊 T2DM 患者血脂紊乱的重要原因之一。本研究未发现载脂蛋白 E 基因多态性对 T2DM 患者血压存在影响。

3.3 血管紧张素转化酶及载脂蛋白 E 基因多态性与亚临床动脉粥样硬化的关系

尽管 ACE 及载脂蛋白 E 基因多态性均被认为与心血管事件的发生密切相关,然而上述两基因与 IMT 的关系目前仍有争议。本研究显示载脂蛋白 E-ε2、ε4 及 ACE-I、D 等位基因均与 CCA-IMT 及 FA-IMT 无相关关系,与文献[11]报道一致。我们认为 ACE 及载脂蛋白 E 基因与 IMT 可能从不同角度与心血管终点事件相联系,二者并无直接密切关联。

不同种族研究的结果提示携带载脂蛋白 E-ε4 等位基因的患者冠心病危险增加^[12,13];美国一项前瞻性研究^[14]发现,载脂蛋白 E-ε4 携带者冠心病发生率显著高于其他等位基因携带者(20%比12%),该作用独立于血脂的影响。上述研究结果尽管均显示 ε4 等位基因与冠心病相关,但它们多为横断面及自然病程下的研究结果。本研究显示载脂蛋白 E 各基因型携带者亚临床 As 的比例差异无显著性,结合 Logistic 回归分析提示该基因多态性在预测新诊 T2DM 患者多因素干预下亚临床 As 的发生中无明确作用。尽管载脂蛋白 E-ε4 等位基因对 T2DM 患者血脂有显著影响,但该易感基因所决定的危险因素(LDL-C 水平增高)为可控制因素,因而采取干预后遗传易感基因的作用被削弱或掩盖;也可能与观察的时间短,未能揭示其相关性有关。

本研究中,携带 ACE-DD 基因型的 T2DM 患者,在多因素干预下无一例发生亚临床 As,与非 DD 基因型携带者比较差异接近显著性($P = 0.059$)。显示 DD 基因型可能是 T2DM 患者干预条件下亚临床 As 发生的阴性预测因子。这一结果提示尽管 DD 基因携带者其循环中 ACE 水平较高,致高血压的风险增加,但是该危险因素同样可通过采取干预措施而消除,因此发生亚临床 As 的风险反而较其他基因型携带者低。另外,本研究还发现尽管携带 ACE-DD 基因型的 T2DM 患者其基线 CRP 水平显著高于 II 及 ID 携带者,但是干预 1 年该组患者 CRP 水平的下降幅度远较其他基因型携带者要大。提示尽管携带 DD 基因型的 T2DM 患者亚临床炎症状态较严重,但

后者同样是可控制的危险因素,因此采取多因素干预的疗效反而优于 II 及 ID 携带者,发生亚临床 As 的风险反而更小;对该基因型携带者早期采取针对性的多因素干预方案收益更大。上述推测是否属实,尚有待扩大样本,长期随访进一步验证。

[参考文献]

- [1] Mitchell BD, Imunorin IG. Genetic determinants of diabetes and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, 2002, 4 (3): 193-198
- [2] 陈小燕,周智广,唐炜立,周启昌,李霞,颜湘,等. 维生素 E 对新诊 2 型糖尿病亚临床动脉粥样硬化发生的影响. *中国循证医学杂志*, 2004, 4 (7): 389-392
- [3] 陈小燕,周智广,唐炜立,周启昌,李霞,颜湘,等. 多因素干预对新诊 2 型糖尿病患者代谢综合征的影响. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12 (3): 159-163
- [4] Diamantopoulos EJ, Andreadis E, Kakou M, Vlachonikolis I, Vassilopoulos C, Giannakopoulos N, et al. Atherosclerosis of carotid arteries and the ace insertion/deletion polymorphism in subjects with diabetes mellitus type 2. *Int Angiol*, 2002, 21 (1): 63-69
- [5] Thomas GN, Tomlinson B, Chan JC, Sanderson JE, Cockram CS, Critchley JA. Renin-angiotensin system gene polymorphisms, blood pressure, dyslipidemia, and diabetes in Hong Kong Chinese: a significant association of the ACE insertion/deletion polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2001, 24 (2): 356-361
- [6] 李宏芬,沈志霞,常延河,伍寿岭,阎征,王申五. 中国人群血管紧张素转化酶基因与血管紧张素 H1 型受体基因 A1166C 单核苷酸多态性分析. *中华检验医学杂志*, 2003, 26 (2): 89-92
- [7] Ryan As, Nicklas BJ, Berman DM, Ferrell RE. The insertion/deletion polymorphism of the ACE gene is related to insulin sensitivity in overweight women. *Diabetes Care*, 2001, 24 (9): 1646-652
- [8] 李卫华,黄德嘉,杜修海,张卫泽,胡静玲. 载脂蛋白 E 基因多态性对血脂水平的影响及与冠状动脉狭窄的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2000, 8 (1): 54-57
- [9] Bergtsson K, Orho-Melander M, Lindblad U, Melander O, Bog-Hansen E, Ranstam J, et al. Polymorphism in the angiotensin converting enzyme but not in the angiotensinogen gene is associated with hypertension and type 2 diabetes: the Skaraborg Hypertension and diabetes project. *J Hypertens*, 1999, 17 (11): 1569-575
- [10] Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: A HuGE Review. *Am J Epidemiol*, 2002, 155 (6): 487-495
- [11] Beilby JP, Hunt CC, Palmer LJ, Chapman CM, Burley JP, McQuillan BM, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with carotid plaque formation but not with intima-media wall thickening: results from the Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). *Stroke*, 2003, 34 (4): 869-874
- [12] Kumar P, Luthra K, Dwivedi M, Behl VK, Pandey RM, Misra A. Apolipoprotein E gene polymorphisms in patients with premature myocardial infarction: A case-controlled study in Asian Indians in North India. *Ann Clin Biochem*, 2003, 40: 382-386
- [13] Attila G, Acarturk E, Eskandari G, Akpinar O, Tuli A, KanadasIM, et al. Effects of apolipoprotein E genotypes and other risk factors on the development of coronary artery disease in Southern Turkey. *Clin Chim Acta*, 2001, 312: 191-196
- [14] Scuteri A, Bos AJ, Zonderman AB, Brant LJ, Lakatta EG, Fleg JL. Is the apoE4 allele an independent predictor of coronary events? *Am J Med*, 2001, 110: 28-32

(此文编辑 朱雯霞)