

肿瘤坏死因子受体 2 基因多态性与冠心病分型的相关性分析

卫娜, 李俊男, 任俊峰, 肖传实, 边云飞

(山西医科大学第二医院心内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 肿瘤坏死因子受体 2 基因; 基因多态性; 冠心病

[摘要] **目的** 研究肿瘤坏死因子受体 2 基因 6 号外显子 rs1061622(+676) 位点的基因型及血浆可溶性肿瘤坏死因子受体 2 与冠心病临床分型及其危险因素的关系, 分析两者与冠心病分型的相关性。**方法** 选取经冠状动脉造影证实为冠心病的患者 250 例, 其中稳定型心绞痛 54 例、不稳定型心绞痛 110 例、急性心肌梗死 86 例; 同时选取我院正常体检者 98 例作为对照组。记录所有研究对象的病史、体格检查、辅助检查、冠状动脉造影结果等临床资料。采用聚合酶链反应-连接酶检测反应的方法检测各组肿瘤坏死因子受体 2(+676) 位点的等位基因及基因型频率; 应用酶联免疫吸附法测定各组血浆可溶性肿瘤坏死因子受体 2 水平。同时结合其基因型综合分析冠心病各临床分型与血浆可溶性肿瘤坏死因子受体 2 水平、基因型的关系及肿瘤坏死因子受体 2 基因型与血浆可溶性肿瘤坏死因子受体 2 间的关联度。**结果** (1) 肿瘤坏死因子受体 2(+676) 位点上有 3 种基因型, 即 TT、TG 和 GG 型; (2) 在冠心病组, 肿瘤坏死因子受体 2(+676) 位点 GG 基因型频率(6.8%) 高于对照组(4.1%), 差异有统计学意义($P=0.008$); 冠心病组 G 等位基因频率高于对照组($\chi^2=3.993, P=0.046$); (3) 稳定型心绞痛组 T/G 等位基因频率与不稳定型心绞痛组、急性心肌梗死组相比差异有统计学意义($P<0.05$), 不稳定型心绞痛组与急性心肌梗死组相比差异无统计学意义; (4) 在冠心病组中, 血浆可溶性肿瘤坏死因子受体 2 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义, 冠心病组 3 种基因型血浆可溶性肿瘤坏死因子受体 2 水平与对照组比较有统计学差异, 但对照组和冠心病组中血浆可溶性肿瘤坏死因子受体 2 水平与各自的基因型和等位基因无明显关联; (5) TG + GG 基因型的患者空腹血糖、总胆固醇、收缩压水平与 TT 基因型患者相比差异无统计学意义, 且患冠心病的风险是 TT 型的 1.648 倍。**结论** 肿瘤坏死因子受体 2(+676) 位点 G 等位基因可能是山西汉族人群冠心病发病的危险因素; 可溶性肿瘤坏死因子受体 2 血浆水平可间接反映机体的炎症状态, 用于冠心病的病情监测; 可溶性肿瘤坏死因子受体 2 血浆水平与肿瘤坏死因子受体 2 基因型之间无明显的关联。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Association of Tumor Necrosis Factor Receptor 2 Polymorphism and Clinical Classification with Coronary Heart Disease

WEI Na, LI Jun-Nan, REN Jun-Feng, Xiao Chuan-Shi, and BIAN Yun-Fei

(Department of Cardiology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] Tumor Necrosis Factor Receptor 2 Gene; Single Nucleotide Polymorphisms; Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between the single nucleotide polymorphism (SNP) of tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) gene and soluble TNFR2 (sTNFR2) with coronary heart disease (CHD) in Shanxi population. **Methods** Two hundred and fifty CHD patients confirmed by coronary angiography (CAG) were enrolled, 98 healthy subjects served as control group. CHD group was divided into stable angina pectoris (SA, $n=54$), unstable angina pectoris (UA, $n=110$) and acute myocardial infarction (AMI, $n=86$) according to the clinical symptom. The

[收稿日期] 2011-12-01

[基金项目] 山西省科技攻关项目(20090311057-4)

[作者简介] 卫娜, 硕士研究生, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 weina860603@163.com, 电话为 18734893906。李俊男, 硕士, 医师, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 lecn119@163.com。通讯作者边云飞, 博士, 副教授, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 yunfeibian@sina.com。

clinical information about disease history, physical examination, assistant examination and CAG of all patients were recorded. The polymorphism of TNFR2 gene (+676) was detected by the polymerase chain reaction-ligase detection reaction (PCR-LDR) and the concentration of sTNFR2 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The association of TNFR2 gene polymorphism in different clinical situation with the level of sTNFR2 were analysed. **Results** (1)On 676 site, there were three genotypes: TT, TG and GG. (2)The frequency of GG type and G allele were significantly different between CHD and control ($P<0.05$). (3)Compared with UA and AMI group, the frequency of T/G allele was decreased in SA group ($P<0.05$), but no difference was found between UA and AMI group. (4)The levels of sTNFR2 were significantly higher in CHD patients than controls ($P<0.05$); In three genotypes of CHD patients the levels of sTNFR2 were increased compared with control group, but in both CHD group and control group the relation between levels of sTNFR2 and TG genotype and G allele were not found. (5)Although no differences were found in blood glucose, total cholesterol and systolic blood pressure between TG + GG type and TT type, the risk of patients with TG + GG type suffer from CHD was 1.648 times of those patients with TT type. **Conclusions** The TG + GG genotype confers independent risk factor of CHD in Han nationality population in Shanxi Province. Levels of sTNFR2 can reflect the body's inflammatory state for monitoring CHD. There is no relationship between level of sTNFR2 and genotype.

新近研究表明炎症及感染也是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 和冠心病 (coronary heart disease, CHD) 发病的重要因素^[1], 研究显示炎症反应在冠状动脉粥样硬化斑块的稳定中发挥着重要的负面效应; 有文献报道, 动脉粥样硬化的过程实质上就是慢性炎性反应的过程^[2]。肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 诱导的信号转导途径在冠心病慢性炎症过程中起关键作用。国外有研究表明, 肿瘤坏死因子受体 2 (tumor necrosis factor receptor 2, TNFR2) 基因中单个碱基的取代, 即单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 的存在与冠心病的发生密切相关。与国外的研究相比, 国内对 TNFR2 基因与冠心病关系的研究相对较少。为此, 本文对 TNFR2 基因的遗传变异及可溶性肿瘤坏死因子受体 2 (soluble TNFR2, sTNFR2) 与冠心病发生发展进行相关研究。

1 对象和方法

1.1 研究对象

入选的冠心病患者来自于 2009 年 10 月至 2010 年 10 月山西医科大学第二医院心内科的住院患者, 同时选取我院正常体检者 98 例作为对照组。

冠心病组共 250 例, 男 152 例, 平均年龄 56.29 ± 7.05 岁 (46 ~ 70 岁); 女 98 例, 平均年龄 60.75 ± 8.99 岁 (47 ~ 76 岁)。入选标准: 依据 1979 年 WHO 颁布的缺血性心脏病诊断标准, 全部为经冠状动脉造影证实 (至少有一支冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$) 的冠心病患者。将入选病例分为 3 组: (1) 稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SA) 组: 54 例, 男 30 例, 女 24 例, 年龄 47 ~ 69 岁, 为近 3 个月内症状规律稳

定, 口服药物能够控制的心绞痛患者。临床表现有典型劳累性的心绞痛, 休息后可缓解, 发作时心电图 ST 段有压低。(2) 不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UA) 组: 110 例, 男 56 例, 女 54 例, 年龄 46 ~ 76 岁, 为心绞痛发作时心电图出现暂时性 ST 段压低 $>1\text{ mm}$, 发作缓解后恢复或接近正常, 心肌损伤标志物无明显升高。(3) 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 组: 86 例, 男 66 例, 女 20 例, 年龄 42 ~ 72 岁, 为持续性胸痛 30 min 以上, 有典型心肌损伤坏死的动态心电图变化, 或心肌损伤血浆标志物的动态变化。

对照组共 98 例, 男 56 例, 平均年龄 53.80 ± 10.11 岁 (43 ~ 77 岁); 女 42 例, 平均年龄 55.45 ± 6.02 岁 (47 ~ 68 岁)。

排除标准: (1) NYHA 心功能 4 级; (2) 急慢性肝肾疾病及感染性疾病; (3) 恶性肿瘤及血液系统疾病。所有研究对象均为无血缘关系的汉族自然人群, 均知情同意并签字。

1.2 调查内容

经过严格培训的工作人员对冠心病患者与对照人群进行与冠心病相关疾病的标准问卷调查, 记录所有患者的一般情况 (包括年龄、性别、身高、体重等)、既往史、疾病家族史、吸烟饮酒史; 测定血、尿、便常规及血脂、血糖等各项生化指标、冠状动脉造影结果等。辅助检查包括人体测量、血压测量和体格检查。血压取右臂 3 次坐位血压测量值的平均值。

1.3 标本处理

所有患者冠状动脉造影后经鞘管抽取动脉血, 置于加入肝素的抗凝管中, 以 $3\,000\text{ r/min}$ 的速度离心 10 min 后分离血浆, EP 管低温 (-70°C) 保存, 集中检测。静置常规盐析、酚-氯仿法提取外周血白血

胞基因组 DNA。

1.4 肿瘤坏死因子受体 2 基因(+ 676) 位点基因型的分型检测

应用聚合酶链反应和连接酶检测反应 (PCR-LDR) 的方法^[2]检测 +676 位点基因型(基因分型检测:上海翼和应用生物技术有限公司)^[3,4]。用 Oligo 6.0 软件进行引物设计并合成引物序列:上游: 5'-TCCTCCAGCTGTAACGTGGT-3', 下游: 5'-AGT-GCTGGGTTCTGGAGTTG-3'。

DNA 扩增:聚合酶链反应(PCR)总反应体系 20 μ L, 将 PCR 反应产物进行 3% 琼脂糖凝胶电泳, 观察产物的纯度和产量, 确定其作为模板在 LDR 反应中加入的量。LDR 总反应体系 10 μ L, 预变性 95 $^{\circ}$ C 2 min, 94 $^{\circ}$ C 30 s, 50 $^{\circ}$ C 2 min, 共 35 个循环。经测序仪 (ABI PRISM 377 DNA Sequencer) 测序。

1.5 血浆可溶性肿瘤坏死因子受体 2 的检测

应用双抗体夹心酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测各组血浆中 sTNFR2 的浓度, 人 sTNFR2 ELISA 试剂盒购自北京四正柏生物科技有限公司。板内和板间变异系数均 <10%。用酶标仪在 450 nm 下测定光密度 (optical density, OD) 值。具体操作按照说明书进行。

结果判断:每个标准品和标本的 OD 值应减去零孔的 OD 值, 以标准品浓度 (0、0.016、0.031、0.063、0.125、0.250、0.500 μ g/L) 作横坐标, OD 值作纵坐标, sTNFR2 浓度与 OD450 值之间呈正比, 选用 Hill 拟合曲线, 通过标本的 OD 值在标准曲线上查出其浓度。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异具有显著性。定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 对于偏态分布的资料进行对数转换后达到近似正态分布。方差齐性检验后两组间采用 t 检验, 多组间采用单因素方差分析; 基因型和等位基因频率比较采用卡方检验; 两变量间的关系估测采用 Spearman 相关分析。

2 结 果

2.1 临床基本资料

冠心病组与对照组间在年龄、空腹血糖、总胆固醇水平、收缩压等方面差异有显著性 ($P < 0.05$; 表 1)。

表 1. 临床基本资料($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Clinical basic data comparison of two groups ($\bar{x} \pm s$)

项 目	对照组 (<i>n</i> = 98)	冠心病组 (<i>n</i> = 250)	<i>P</i> 值
男/女(例)	56/42	152/98	
年龄(岁)	54.39 \pm 8.80	57.36 \pm 7.71	<0.05
吸烟(例)	20	49	
空腹血糖 (mmol/L)	5.21 \pm 0.62	5.77 \pm 1.61	<0.05
总胆固醇 (mmol/L)	3.91 \pm 0.97	4.36 \pm 1.18	<0.05
甘油三酯 (mmol/L)	1.84 \pm 0.26	1.82 \pm 0.32	
收缩压 (mmHg)	120.48 \pm 14.79	125.97 \pm 17.10	<0.05
舒张压 (mmHg)	75.73 \pm 9.66	77.53 \pm 10.99	
HDLc (mmol/L)	1.04 \pm 0.24	1.15 \pm 0.63	

HDLc:高密度脂蛋白胆固醇。

2.2 肿瘤坏死因子受体 2 基因型分析

TNFR2(+ 676) 位点 T、G 多态性, PCR 扩增产物片段大小为 162 bp(图 1)。Genemapper 进行数据分析示:在所调查的人群中可检出 3 种基因型, 分别为 TT 型、TG 型、GG 型。TT 型、GG 型基因型分别在 sz104.19 和 sz102.12 处出现单一波峰, 而 TG 型则在 sz102.33 和 sz104.08 处出现双峰(图 2)。

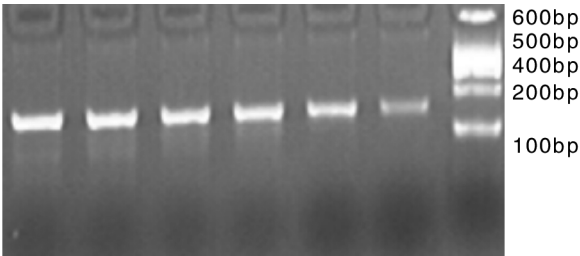


图 1. TNFR2 基因(+ 676) 位点扩增产物电泳图
Figure 1. Electrophoresis figure of TNFR2 gene (+ 676) site product

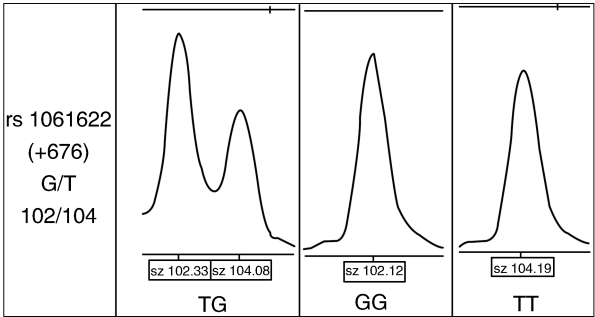


图 2. TNFR2(+ 676) 位点基因型测序图
Figure 2. The sequencing result of gene TNFR2 (+ 676) site

2.3 肿瘤坏死因子受体 2 基因(+ 676) 位点基因型分布和等位基因频率

TNFR2(+ 676) 位点多态性的基因频数分布符合 Hardy-Weinberg 平衡($P>0.05$)。各组等位基因频率在性别之间的分布差异无显著性(对照组: $\chi^2=0.088, P=0.767$; 冠心病组: $\chi^2=1.439, P=0.23$)。冠心病组中 GG 基因型频率与对照组相比

表 2. TNFR2 基因(+ 676) 位点基因型分布和等位基因频率

Table 2. Genotype and allele frequency distribution of gene TNFR2 site

分 组	例数	基因型(例)			等位基因(例)	
		TT	TG	GG	T	G
对照组	98	58(59.2%)	36(36.7%)	4(4.1%)	152(77.6%)	44(22.4%)
男性	56	34(60.7%)	18(32.1%)	4(7.2%)	86(76.8%)	26(23.2%)
女性	42	24(57.1%)	18(42.9%)	0(0.0%)	66(78.6%)	18(21.4%)
冠心病组	250	117(46.8%)	116(46.4%) ^a	17(6.8%) ^a	350(70.0%) ^a	150(30.0%) ^a
男性	152	71(46.7%)	71(46.7%)	10(6.6%)	213(70.1%)	91(29.9%)
女性	98	56(57.1%)	35(35.8%)	7(7.1%)	147(75.0%)	49(25.0%)

a 为 $P<0.05$, 与对照组比较。

2.4 冠心病组各临床分型等位基因频率和血浆可溶性肿瘤坏死因子受体 2 水平

冠心病各临床亚组两两比较, SA 组 G 等位基因频率与 UA 组、AMI 组比较有统计学差异($P<0.05$); UA 组与 AMI 组比较无统计学差异。冠心病组血浆 sTNFR2 水平与对照组比较有统计学差异, 冠心病组显著高于对照组, SA 组、UA 组、AMI 组进行组间比较, 显示随病情严重程度的增加, 血浆 sTNFR2 水平升高(表 3)。

2.5 两组肿瘤坏死因子受体 2 基因(+ 676) 位点不同基因型和等位基因者血浆可溶性肿瘤坏死因子受体 2 水平比较

冠心病组 TT、TG、GG 基因型的患者血浆 sTNFR2 水平与对照组相比有统计学差异($t=5.294, P=0.000$), 较对照组明显升高; T 和 G 等位基因的冠心病患者血浆 sTNFR2 水平与对照组比较有统计学差

有统计学意义($\chi^2=3.993, P=0.046$), G 等位基因频率(30.0%)明显高于对照组(22.4%), 差异有统计学意义($\chi^2=4.586, P=0.005$)。以显型遗传模式分析发现 G 等位基因频率(TG + GG)在冠心病组与对照组之间差异有统计学意义(53.2% 比 40.8%, $P<0.05$, OR = 1.648, 95% CI: 1.186 ~ 1.975)(表 2)。

异; 对照组中 T 与 G 等位基因的患者血浆 sTNFR2 水平相比无统计学差异($t=0.425, P=0.673$), 冠心病组中 T 与 G 等位基因的患者血浆 sTNFR2 水平相比也无统计学差异($t=0.682, P=0.497$)(表 4)。

表 3. 各组等位基因频率和血浆 sTNFR2 的水平($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Allele frequency and plasma sTNFR2 in each group ($\bar{x} \pm s$)

分 组	例数 (男/女)	等位基因(例)		sTNFR2(ng/L)
		T	G	
对照组	56/42	152(77.6%)	44(22.4%)	3.63 ± 1.02
冠心病组	152/98	350(70.0%) ^a	150(30.0%) ^a	17.60 ± 6.48 ^a
SA 组	30/24	40(66.7%)	20(33.3%)	11.88 ± 3.06 ^a
UA 组	56/54	160(71.4%) ^b	64(28.6%) ^b	15.72 ± 7.01 ^a
AMI 组	66/20	150(69.4%) ^b	66(30.6%) ^b	24.09 ± 8.25 ^a

a 为 $P<0.05$, 与对照组比较; b 为 $P<0.05$, 与 SA 组比较。

表 4. 两组不同基因型和等位基因者血浆 sTNFR2 水平的比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Table 4. Comparison of plasma sTNFR2 in two groups with different genotypes and alleles patients ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

分 组	基因型			等位基因	
	TT	TG	GG	T	G
对照组	10.00 ± 7.35	3.54 ± 0.58	3.88 ± 0.79	3.64 ± 0.10	3.57 ± 0.13
冠心病组	13.00 ± 7.93 ^a	18.64 ± 4.37 ^a	20.52 ± 3.42 ^a	13.60 ± 0.76 ^a	18.89 ± 0.78 ^a

a 为 $P<0.05$, 与对照组相比。

2.6 肿瘤坏死因子受体 2 基因(+ 676) 位点不同基因型之间临床危险因素比较

TG + GG 基因型者空腹血糖、总胆固醇、收缩压与 TT 基因型患者相比差异无统计学意义 ($t = 1.450, t = 1.798, t = 1.127, P > 0.05$; 表 5)。

表 5. TNFR2 基因(+ 676) 位点不同基因型之间临床危险因素的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5. Clinical risk factors comparison in different genotypes of TNFR2 (+ 676) sites ($\bar{x} \pm s$)

基因型	空腹血糖 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	收缩压(mmHg)
TG + GG	5.68 ± 1.71	4.06 ± 0.93	1.20 ± 1.67
TT	5.20 ± 1.13	4.77 ± 1.88	1.25 ± 1.61
P	0.152	0.077	0.264

2.7 冠心病相关危险因素分析

肿瘤坏死因子受体 2 基因(+ 676) 位点 TG + GG 基因型危险性[1.648(1.186 ~ 1.975)], 仅次于高血压[1.828(0.850 ~ 3.932)], 并且与高血糖[1.473(0.919 ~ 2.365)]相比, 危险性更大(表 6)。

表 6. 冠心病相关危险因素

Table 6. Analysis of related risk factors for CHD

因 素	冠心病组 (例)	对照组 (例)	OR(95% CI)
高血糖	39	9	1.473(0.919 ~ 2.365)
高胆固醇血症	49	19	1.014(0.562 ~ 1.829)
高血压	126	40	1.828(0.850 ~ 3.932)
TG + GG 基因型	133	40	1.648(1.186 ~ 1.975)

3 讨 论

冠心病的发病机制曾有多种学说从不同角度阐述, 如脂质浸润学说、血小板聚集和血栓形成学说以及平滑肌细胞克隆学说、损伤反应学说和免疫学说等, 但在这些学说的指导下通过调脂、抗凝、介入等治疗, 并未能完全遏制冠心病的上升势头及改善其预后。从 1999 年 Ross^[4] 创立了动脉粥样硬化的慢性炎症学说开始, 大量实验研究证实冠心病是一种慢性炎症过程: 脂质沉积于动脉壁形成局部斑块经由炎症反应介导; 斑块破裂造成血栓, 形成急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS), 其过程也有大量炎性细胞和炎性介质的参与。大量的流行病学、临床病理学和动物模型的研究均提

示炎性因子与动脉粥样硬化及 CHD 的发生与发展有关, 它们极有可能是动脉粥样硬化发生的始动因素之一^[5-8]。而肿瘤坏死因子信号转导途径在其中起关键的作用。

TNFR2 由肿瘤坏死因子受体超家族 1B(TNFRSF1B) 编码, 分为膜型和可溶性两种, 膜型 TNFR2 可在所有有核细胞表达, 但特异性表达在免疫细胞的表面, 能够影响 TNF-α 的生物活性, 而可溶性 TNFR2 则存在于血浆和尿中。TNFRSF1B 基因位于染色体 1p36.2, 由 10 个外显子和 9 个内含子组成, 除外显子 4、9、10 的非编码区 SNP 外, 在 6 号外显子上有个单核苷酸多态性(T/G), 位于编码区, 在 TNFR2 mRNA 核苷酸序列 676 位(GenBankTM accession number NM_001066)^[9]。Szalai 等^[10] 发现 TNFRSF1B 基因 6 号外显子的 676 位点存在 T→G 碱基突变导致胞外的第 4 个富含半胱氨酸区域(CDR4) 的一个氨基酸突变, 氨基酸序列 196 位由甲硫氨酸改变成精氨酸(GenBankTM accession number NP_001057), 结果使限制性内切酶 Nla III 识别位点缺失, 不能被特异性内切酶切断。大量文献和实验研究证实 TNFR2 突变型与慢性炎症病症易感性相关, 如类风湿性关节炎^[11]、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、人 T 淋巴细胞病毒 I 型相关的骨髓病、牙周炎、溃疡性结肠炎、更年期女性骨质疏松症等。那么, 山西人群中是否存在等位基因 T/G 以及 T/G 是否与冠心病的发生发展相关, 未见文献报道。

我们研究结果显示山西汉族人群有 TT、TG、GG 三种基因型。对 TNFR2 基因型分布进行分析, 发现冠心病组与对照组不论男女, 其分布均有显著的统计学差异($P = 0.005$)。表明等位基因频率与性别无关, 说明 G 等位基因突变是冠心病的危险因素。分析机制可能是: 基因突变明显改变 sTNFR2 介导的核因子 κB(nuclear factor-kappa B, NF-κB) 活化和下游基因的表达, TNF-α 与 TNFR2 结合改变, 使两者之间的相互抑制的作用改变, 改变 TNF-α 介导的凋亡, 并且作为重要的炎性因子, 诱导一系列的促炎因子的产生和释放, 参与炎症的发生和发展。这与 Sankar 等^[12] 发现 TNFR2 基因第 6 外显子 676 位点的基因多态性与冠心病的发生密切相关的研究结果一致。而 Allen 等^[13] 对 259 例冠心病患者的研究发现病例组和对照组 TNFR2 基因型和等位基因频率之间没有明显的差别。这可能与多态性在不同种族人群中存在差异和病例样本选择的大小有关, 还有可能是因为本研究所选的冠心病组和对照

组均是从医疗机构就诊的患者中筛选出来的,并不能全面反映该多态性的分布。

此外,冠心病临床分型中,SA 组 G 等位基因频率与 UA 组、AMI 组比较有统计学差异($P < 0.05$);UA 组与 AMI 组比较无统计学差异。冠心病组血浆 sTNFR2 水平与对照组比较,冠心病组高于对照组,SA 组、UA 组、AMI 组两两组间比较,随着病情的严重程度加重,血浆 sTNFR2 升高。血浆 sTNFR2 水平与冠心病密切相关,可以作为冠心病的危险指标。冠心病组与对照组相比较,T 和 G 等位基因患者的血浆 sTNFR2 水平相比有统计学差异($t = 5.294, P = 0.000$);对照组中 T 等位基因与 G 等位基因患者的血浆 sTNFR2 水平相比无统计学差异($t = 0.425, P = 0.673$);冠心病组中 T 等位基因与 G 等位基因者的血浆 sTNFR2 水平相比也无统计学差异($t = 0.682, P = 0.497$),说明血浆 sTNFR2 水平在冠心病和对照组之间存在差异,同时又证实了血浆 sTNFR2 水平与基因型和等位基因无关联。Rosen-son 等人^[14,15]的研究发现:血浆中 sTNFR2 的水平与家族性混合性的高血脂症和导致动脉粥样硬化的异常脂蛋白血症有关,在校正了其他影响因素后,sTNFR2 的水平对动脉粥样硬化的预测性要比高敏 C 反应蛋白更好。我们对不同基因型患者的其他临床危险因素进行了统计分析,发现 TG + GG 基因型的患者空腹血糖、总胆固醇、收缩压与 TT 基因型患者相比无统计学差异,表明基因型的改变与其他临床危险因素无关,呈独立性。TNFR2 基因(+676)位点 TG + GG 基因型 OR 1.648(1.186 ~ 1.975),仅次于高血压 1.828(0.850 ~ 3.932),并且与高血糖 1.473(0.919 ~ 2.365)相比,危险性更大。利用单因素和 Logistic 回归分析发现 TNFR2 基因型 676 位点基因多态性是冠心病发病的独立危险因素。

对于冠心病这种多基因遗传病,并受环境影响的因素,很难单用 TNFR2 基因的多态性作为其易感因素,本研究说明两者之间的关系,还需要更多的临床、分子研究,才能更好的证实冠心病炎症发病的基础。

[参考文献]

[1] 黄文增, 吴小凡, 张步廷. 炎症反应、肺炎衣原体与不稳定心绞痛的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2002, 18(2): 113.

[2] 宋 玮, 王彬尧, 王长谦. 抗氧化低密度脂蛋白抗体的检测及临床意义[J]. 临床心血管病杂志, 2002, 18(2): 148.

[3] 任俊峰, 李俊男, 苏 锐, 等. TNFRSF1B 基因多态性与冠心病的相关分析[J]. 中国药物与临床, 2011, 11(2): 128-131.

[4] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126.

[5] Choussat R, Montalescot G, Collet J, et al. Effect of prior exposure to chlamydia pneumoniae, helicobacter pylori, or cytomegalovirus on the degree of inflammation and one-year prognosis of patients with unstable angina pectoris or non-Q-wave acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2000, 86(4): 379-384.

[6] Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease[J]. Circulation, 2000, 101(3): 252-257.

[7] 任俊峰, 李俊男, 苏 锐, 等. TNFRSF1B 基因 6 号外显子 rs1061624 多态性与冠心病的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(9): 718-721.

[8] 刘 森, 纪求尚, 张 运, 等. 不同炎症标志物对冠状动脉病变的预测价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(9): 725-728.

[9] Andreas Till, Philip Rosenstiel. The Met-196 -> Arg variation of human tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) affects TNF-alpha-induced apoptosis by impaired NF-kappaB signaling and target gene expression[J]. Biological Chemistry, 2005, 280(7): 5 994-6 004.

[10] Szalai C, Fustq Duba. Association of polymorphisms and allelic combinations in the tumor necrosis factor a complement MHC region with coronary artery disease[J]. J Med Genet, 2002, 39(1): 46-51.

[11] John D. Bowesa. Investigation of genetic variants within candidate genes of the TNFRSF1B signalling pathway on the response to anti-TNF agents in a UK cohort of rheumatoid arthritis patients[J]. Pharmacogenetics and Genomics, 2009, 19(4): 319-323.

[12] Sankar VH, Girisha KM, Gilmour A, et al. TNFR2 gene polymorphism in coronary disease[J]. Original article, 2005, 59(3): 104-108.

[13] Allen RA, Lee EM, Roberts DH, et al. Polymorphisms in the TNF- α and TNFR genes in patients with coronary artery disease[J]. Eur J Clin Invest, 2001, 31(10): 843-851.

[14] Rosenson RS, Tangney CC, Levine DM, et al. Elevated soluble tumor necrosis factor receptor levels in non-obese adults with the atherogenic dysliproteinemia[J]. Atherosclerosis, 2004, 177(1): 77-81.

[15] 周 涛, 李 庆. 单核苷酸多态性遗传标记(SNP)的检测及其应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(20): 3-4.

(此文编辑 曾学清)