

TGF- β 1 基因启动子区 -509C/T 多态性与重庆汉族人群冠心病及其危险因素的相关性

裴芳^{1,2}, 黄骥¹, 黄婕¹, 唐素琼¹, 李邦翹¹, 刘筑³, 伊远学³, 王旭开²

(武警重庆市总队医院 1. 心血管内科, 3. 科教中心, 重庆市 400061;

2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所心血管内科 重庆市心血管病研究所, 重庆市 400042)

[关键词] 转化生长因子 β 1; 单核苷酸多态性; 冠心病; 体质指数; 血脂

[摘要] **目的** 探讨转化生长因子 β 1(TGF- β 1)基因功能性多态 -509C/T 与重庆汉族人群冠心病的关系及其对血脂、血糖、体质指数等冠心病传统危险因素的影响。**方法** 采用聚合酶链反应限制片段多态性(PCR-RFLP)及基因测序的方法检测 457 例冠心病患者及 413 例经冠状动脉造影排除冠心病的对照者 TGF- β 1 基因 -509C/T 多态的基因型,按常规方法测定血脂、血糖、体质指数,并进行分析比较。**结果** 在男性人群中,TGF- β 1 基因 -509C/T 多态在冠心病组与对照组的分布无统计学差异($P>0.05$),该位点与冠心病遗传易感性没有关联;在女性人群中,-509C/T 多态在加性和显性遗传模式下均与冠心病发病风险相关(校正后 OR = 1.515, 95% CI = 1.045 ~ 2.196, P_{additive} = 0.028; 校正后 OR = 1.937, 95% CI = 1.008 ~ 3.719, P_{dominant} = 0.047), TT 基因型显著增加个体患冠心病的风险(校正后 OR = 2.36, 95% CI = 1.11 ~ 5.03, $P=0.026$)。在女性冠心病组中与 CC 基因型携带者相比,CT 和 TT 基因型携带者的总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇水平和体质指数均增高,高密度脂蛋白胆固醇水平降低,尤其在 TT 基因型携带者表现明显,上述指标比较均有显著差异($P<0.05$)。**结论** TGF- β 1 基因启动子区功能多态 -509C/T 与重庆汉族女性冠心病患者的血脂和体质指数水平相关,TT 基因型显著增加冠心病的发病风险。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association of -509C/T Polymorphism in the TGF- β 1 Gene Promoter and Coronary Heart Disease and Its Conventional Risk Factors in Chongqing Han Population

PEI Fang^{1,2}, HUANG Ji¹, HUANG Jie¹, TANG Su-Qiong¹, LI Bang-Chi¹, LIU Zhu³, YI Yuan-Xue³, and WANG Xu-Kai²

(1. Department of Cardiology, 3. Center of Scientific Research, Chongqing Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Force, Chongqing 400061, China; 2. Department of Cardiology, Chongqing Institute of Cardiovascular Diseases, Institution of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[KEY WORDS] Transforming Growth Factor- β 1; Single Nucleotide Polymorphisms; Coronary Heart Disease; Body Mass Index; Blood Lipids

[ABSTRACT] **Aim** To explore the association of the functional -509C/T polymorphism in the promoter region of the transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) gene with coronary heart disease (CHD) and its conventional risk factors including body mass index (BMI), lipid levels of plasma, and blood glucose in Chongqing Han population. **Methods** The -509C/T polymorphism of TGF- β 1 was genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism methods and DNA sequence technology in 457 CHD patients and 413 controls. The sample was characterized for relevant clinical and biochemical parameters. **Results** The -509C/T polymorphism of TGF- β 1 was significantly associated with the risk of CHD in females for the additive and dominant genetic models (adjusted OR = 1.515, 95% CI = 1.045 ~ 2.196, P_{additive} = 0.028; adjusted OR = 1.937, 95% CI = 1.008 ~ 3.719, P_{dominant} = 0.047), but not in male for

[收稿日期] 2014-05-14

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81370367)

[作者简介] 裴芳, 博士后, 副主任医师, 主要从事心血管疾病的基础与临床研究。黄骥, 博士, 副主任医师, 主要从事冠心病和高血压的基础与临床研究。通讯作者王旭开, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事血管平滑肌细胞增殖调控的分子机制研究, E-mail 为 wangxuk@163.com。

all genetic models ($P > 0.05$). Female individuals with TT genotype had a 2.36-fold increased risk of developing CHD (adjusted 95% CI = 1.11 ~ 5.03, $P = 0.026$). In female CHD patients, both CT and TT genotype carriers were related to the decreased high density lipoprotein cholesterol (HDL) levels and increased levels of total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL) and body mass index (BMI) compared with CC genotype carriers, especially in TT genotype carriers reached statistical significance (all $P < 0.05$). **Conclusions** The functional -509C/T polymorphism in the TGF- β 1 promoter region was associated with the susceptibility to CHD in Chongqing Han women. Our data show that TGF- β 1 polymorphism -509C/T is associated with lipid levels, BMI and CHD in Chongqing Han women. Female individuals with TT genotype have significantly increased the risk of developing CHD.

转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 是一个多功能生长因子,能调节细胞增殖和分化、胚胎形成、伤口愈合以及血管再生^[1]。近年来的研究发现, TGF- β 1 能通过调节细胞外基质沉积、血管平滑肌细胞增殖、血管内皮细胞修复和调节局部炎症反应等机制参与冠心病的发生和发展^[2]。目前发现, TGF- β 1 基因存在多个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP), 但 TGF- β 1 基因 SNP 与冠心病关系的研究结果不尽一致^[3], 且鲜见中国人群的研究报道。本研究采用聚合酶链反应限制片长多态性及基因测序的方法对部分行冠状动脉造影术的重庆汉族人群进行 TGF- β 1 基因多态检测, 旨在探讨 TGF- β 1 基因启动子区 -509C/T 多态与重庆地区汉族人群冠心病遗传易感性的关系, 以期为该地区冠心病高危人群的筛查和干预提供重要的分子依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选自 2011 年 10 月至 2012 年 12 月在第三军医大学大坪医院以及武警重庆总队医院心血管内科行冠状动脉造影者共 720 例。根据造影结果将研究对象分为冠心病组和对照组。冠心病组共 457 例, 是经冠状动脉造影检查确认至少 1 支冠状动脉或其主要分支狭窄 $\geq 50\%$ 的患者, 其中男 280 例, 女 177 例, 年龄 71.65 ± 9.33 岁; 对照组共 413 例, 均经冠状动脉造影证实冠状动脉狭窄 $\leq 30\%$, 其中男 264 例, 女 149 例, 年龄 71.54 ± 10.18 岁。所有研究对象均无血缘关系, 且两组的性别和年龄均相匹配。研究取得所有受试者的知情同意, 并经过医院伦理委员会批准。诊断标准: 参照国际心脏病学会及 WHO 临床命名《缺血性心脏病的命名及诊断标准》^[4], 冠状动脉造影显示主要冠状动脉中至少有 1 支血管内径狭窄 $\geq 50\%$ 。纳入标准: ①籍贯为重庆地区, 并在当地生活 20 年以上; ②汉族人。排除

标准: 患有严重的肝脏、肾脏疾病及肿瘤, 患有严重的急性慢性感染、先天性心脏病、心脏瓣膜疾病、心脏病、甲状腺和肾上腺疾病。

1.2 DNA 的提取

用 EDTA₂ 抗凝管抽取受试者清晨空腹肘正中静脉血 2 mL, 使用 TIANGEN 公司全血基因组 DNA 提取试剂盒提取白细胞基因组 DNA。运用紫外分光光度仪测定 DNA 浓度, 用双蒸水稀释至 100 ng/L, 置于 -20°C 保存备用。

1.3 基因型检测

用聚合酶链反应限制片长多态性检测 TGF- β 1 基因 -509C/T 多态基因型。根据美国国立生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) Primer-Blast 工具在线设计特异性引物: 正义链 5'-CCC GGC TCC ATT TCC AGG TG-3', 反义链 5'-GGT CAC CAG AGA AAG AGG AC-3'。PCR 反应总体积 25 μL , 包括 1 \times PCR 缓冲液, 2.0 mmol/L MgCl₂, 200 $\mu\text{mol/L}$ dNTP, 引物 10 pmol, Ex Taq 酶 0.5 U, DNA 模板 25 ng, 去离子水加至 25 μL , 所有试剂均为大连宝生物公司产品。PCR 扩增反应在热循环仪上完成, 扩增参数为: 94°C 预变性 5 min, 然后 94°C 变性 30 s, 60°C 退火 30 s, 72°C 延伸 1 min, 共 35 个循环, 72°C 最后延伸 10 min, 4°C 保存。PCR 反应扩增产物用限制性内切酶 Eco81 I 于 37°C 消化 12 h, 通过 3% 琼脂糖凝胶电泳分带, 确定基因型。

1.4 DNA 测序

为了确保基因分型的准确性, 我们抽取了约 10% 的样本进行测序验证。此外, 对于用聚合酶链反应限制片长多态性方法无法区分基因型的样本, 也采取 DNA 测序的方法确定基因型。DNA 测序在上海生工北京测序部完成。

1.5 观察指标

观察冠心病组和对照组 TGF- β 1 基因 -509C/T 多态的等位基因和基因型频率分布, 按性别分层分析冠心病组和对照组 TGF- β 1 基因 -509C/T 多态

等位基因和基因型频率分布,比较分析 TGF- β 1 基因 -509C/T 多态不同基因型之间体质指数 (body mass index, BMI)、血糖、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 的差别。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对所有计量资料均先进行单样本 K-S 正态分布检验,不符合正态分布的指标经对数转换达到近似正态分布后进行数据分析。均数间比较采用 t 检验及方差分析,多组均数间两两比较采用 SNK- q 检验,相关分析采用 Pearson、Spearman 相关分析。计数资料数据采用频数、百分数表示。计数资料间比较采用 χ^2 检验,若四格表有格子 $1 \leq T < 5$,则用 Fisher 精确检验。应用自由度为 1 的 χ^2 检验来判断多态位点的基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。预测因素筛选先采用 Logistic 回归分析,单变量分析有差异再采用 Backward Stepwise (Likelihood Ratio) 方法进行多变量 Logistic 回归分析。本研究的因变量及其赋值方法为:年龄 (岁)、性别 (男 = 1, 女 = 0)、高血压 (有 = 1, 没有 = 0)、糖尿病 (有 = 1, 没有 = 0)、吸烟 (有 = 1, 没有 = 0)、BMI (kg/m^2)、血糖 (mmol/L)、TC (mmol/L)、TG (mmol/L)、HDLC (mmol/L)、LDLC (mmol/L)。

2 结果

2.1 研究对象基线资料分析

冠心病组和对照组在性别、年龄上无差别 ($P > 0.05$); 两组中吸烟及伴有高血压的比例亦无显著差异 ($P > 0.05$); 与对照组相比,冠心病组伴有糖尿病的比例明显上升, BMI、血糖、TG、TC 和 LDLC 水平平均明显增高, HDLC 水平明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 表 1)。

2.2 TGF- β 1 基因 -509C/T 多态等位基因和基因型频率分布

冠心病组和对照组 TGF- β 1 基因 -509C/T 多态位点的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡规律 ($P > 0.05$), 提示两组人群均有较好的代表性。TGF- β 1 基因 -509C/T 多态位点的 3 种基因型 (CC、CT、TT) 和等位基因 (C、T) 的分布频率在冠心病组与对照组中存在显著差异 ($P < 0.05$), TT 基因

型和 T 等位基因在冠心病组中所占比例显著增加 ($P < 0.05$), CC 基因型及 C 等位基因在冠心病组中所占比例显著下降 ($P < 0.05$; 表 2)。进一步通过性别分层分析发现,在男性人群中 TGF- β 1 基因 -509C/T 多态 3 种基因型和等位基因分布频率在冠心病组和对照组中无显著差异 ($P > 0.05$); 在女性人群中,两组 3 种基因型 (CC、CT、TT) 及等位基因 (C、T) 分布频率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 与对照组比较,冠心病组 CC 基因型的分布频率明显下降, TT 基因型分布频率明显上升, T 等位基因在冠心病组中所占比例明显增加, C 等位基因所占比例明显下降 (表 3 和 4)。

表 1. 冠心病组和对照组临床资料比较

Table 1. Baseline characteristics of cases and controls

指 标	对照组 ($n=413$)	冠心病组 ($n=457$)	P 值
男/女 (例)	264/149	280/177	0.441
年龄 (岁)	71.54 \pm 10.18	71.65 \pm 9.33	0.871
高血压 (例)	190 (46.0%)	186 (40.7%)	0.116
糖尿病 (例)	68 (16.5%)	126 (27.6%)	0.000
吸烟 (例)	99 (24.0%)	129 (28.2%)	0.165
BMI (kg/m^2)	24.06 \pm 2.39	24.58 \pm 3.01	0.004
血糖 (mmol/L)	5.35 \pm 1.19	5.91 \pm 2.11	0.000
TG (mmol/L)	1.28 \pm 0.49	1.39 \pm 0.74	0.005
TC (mmol/L)	4.63 \pm 0.91	4.80 \pm 1.06	0.014
HDLC (mmol/L)	1.21 \pm 0.26	1.08 \pm 0.43	0.000
LDLC (mmol/L)	2.49 \pm 0.66	2.64 \pm 0.81	0.003

表 2. 冠心病组和对照组 TGF- β 1 基因 -509C/T 多态基因型和等位基因频率分布 (例)

Table 2. Genotypic and allelic frequencies of -509C/T polymorphism of TGF- β 1 gene in cases and controls (Case)

-509C/T 多态	对照组	冠心病组	P 值
基因型			
CC	111 (26.9%)	97 (21.2%)	
CT	201 (48.7%)	217 (47.5%)	0.037
TT	101 (24.5%)	143 (31.3%)	
等位基因			
C	423 (51.2%)	411 (45.0%)	0.010
T	403 (48.9%)	503 (55.0%)	

表 3. 冠心病组和对照组男性人群 TGF-β1 基因 -509C/T 多态基因型和等位基因频率分布(例)

Table 3. Genotypic and allelic frequencies of -509C/T polymorphism of TGF-β1 gene in male cases and controls(Case)

-509C/T 多态	对照组	冠心病组	P 值
基因型			
CC	72 (27.3%)	78 (27.9%)	0.924
CT	124 (47.0%)	134 (47.9%)	
TT	68 (25.8%)	68 (24.3%)	
等位基因			
C	268 (50.8%)	290 (51.8%)	0.762
T	260 (49.2%)	270 (48.2%)	

表 4. 冠心病组和对照组女性人群 TGF-β1 基因 -509C/T 多态基因型和等位基因频率分布(例)

Table 4. Genotypic and allelic frequencies of -509C/T polymorphism of TGF-β1 gene in female cases and controls (Case)

-509C/T 多态	对照组	冠心病组	P 值
基因型			
CC	39 (26.2%)	19 (10.7%)	0.000
CT	77 (51.7%)	83 (46.9%)	
TT	33 (22.1%)	75 (42.4%)	
等位基因			
C	155 (52.0%)	121 (34.2%)	0.000
T	143 (48.0%)	233 (65.8%)	

表 5. TGF-β1 基因 -509C/T 多态在不同遗传模式下与冠心病发病风险的关联

Table 5. Association between -509C/T polymorphism of TGF-β1 gene with coronary heart disease under dominant, additive and recessive genetic models

分 组	加性模型(CC/CT/TT)			显性模型(CT+TT/CC)			隐性模型(TT/CC+CT)		
	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
全部人群 ^a	1.187	0.974 ~ 1.447	0.089	1.293	0.929 ~ 1.800	0.128	1.228	0.893 ~ 1.688	0.206
男性人群 ^b	0.987	0.776 ~ 1.257	0.918	1.016	0.686 ~ 1.504	0.938	0.949	0.635 ~ 1.421	0.801
女性人群 ^b	1.515	1.045 ~ 2.196	0.028	1.937	1.008 ~ 3.719	0.047	1.560	0.896 ~ 2.717	0.116

a 为矫正了年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟、BMI、血糖、TC、TG、HDL、LDL 等冠心病易患因素；b 为矫正了年龄、高血压、糖尿病、吸烟、BMI、血糖、TC、TG、HDL、LDL 等冠心病易患因素。

表 6. 女性人群 TGF-β1 基因 -509C/T 多态与冠心病发病风险之间的关联分析

Table 6. Association between -509C/T polymorphism of TGF-β1 gene with coronary heart disease in females

基因型	对照组(例)	冠心病组(例)	P 值	Adjusted ^a		
				OR	95% CI	P 值
CC	39 (26.2%)	19 (10.7%)	Reference	1	—	—
CT	77 (51.7%)	83 (46.9%)	0.014	1.745	0.884 ~ 3.446	0.109
TT	33 (22.1%)	75 (42.4%)	0.000	2.364	1.111 ~ 5.031	0.026
CT + TT	110 (73.8%)	158 (89.3%)	0.000	1.937	1.008 ~ 3.719	0.047

a 为矫正了年龄、高血压、糖尿病、吸烟、BMI、血糖、TC、TG、HDL、LDL 等冠心病易患因素。

2.3 TGF-β1 基因 -509C/T 多态与冠心病的相关性

通过 Logistic 回归分析矫正年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟、BMI、血糖、TC、TG、HDL、LDL 等混杂因素后,全部人群中 TGF-β1 基因 -509C/T 多态在加性(赋值:CC = 0,CT = 1,TT = 2)、显性(赋值:CC = 0,CT = 1,TT = 1)和隐性(赋值:CC = 0,CT = 0,TT = 1)三种遗传模式下与冠心病发病风险均不相关($P > 0.05$);进一步通过性别分层分析发现,在男性人群中,TGF-β1 基因 -509C/T 多态在加性、显性和隐性遗传模式下与冠心病发病风险均无相关性($P > 0.05$);在女性人群中,-509C/T 多态在加性和显性遗传模式下与冠心病发病风险相关联(矫正后 OR = 1.515,95% CI = 1.045 ~ 2.196, $P_{\text{additive}} = 0.028$;矫正后 OR = 1.937,95% CI = 1.008 ~ 3.719, $P_{\text{dominant}} = 0.047$),在隐性遗传模式下与冠心病发病风险不相关(矫正后 OR = 1.560,95% CI = 0.896 ~ 2.717, $P_{\text{recessive}} = 0.116$;表 5)。在女性人群中,以 CC 基因型作参照,携带 TT 基因型及携带 T 等位基因(CT + TT 基因型)的个体患冠心病的风险分别是携带 CC 基因型个体的 2.364 倍和 1.937 倍(95% CI_{TT} = 1.111 ~ 5.031, $P_{\text{TT}} = 0.026$;95% CI_{CT+TT} = 1.008 ~ 3.719, $P_{\text{CT+TT}} = 0.047$;表 6)。

2.4 女性人群中 TGF- β 1 基因 -509C/T 基因型间冠心病危险因素比较

在女性冠心病人群中,按基因型从 CC、CT 到 TT 的顺序观察,我们发现其 BMI、血糖、TG、TC 和 LDLC 水平逐步上升, HDLC 水平则逐步降低。在女性冠心病人群中,以 CC 基因型为参照, BMI 和 LDLC 水平在 TT 基因型携带者均显著增高 ($P < 0.05$

或 $P < 0.01$), TC 水平在 CT 基因型和 TT 基因型携带者均明显增高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 但 HDLC 水平在 CT 基因型和 TT 基因型携带者均显著下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 表 7); 在对照组中, 不同基因型之间 BMI 及 LDLC 也出现和冠心病组相似的变化趋势, 但无统计学差异 ($P > 0.05$)。

表 7. 女性人群 TGF- β 1 基因 -509C/T 多态不同基因型间冠心病危险因素比较

Table 7. Association of the TGF- β 1 -509C/T genotype with CHD risk factors in females

分 组	基因型	例数	BMI (kg/m ²)	血糖 (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDLC (mmol/L)	LDLC (mmol/L)
对照组	CC	39 (26.2%)	23.29 ± 2.63	5.31 ± 0.77	1.31 ± 0.50	4.86 ± 0.97	1.31 ± 0.24	2.52 ± 0.85
	CT	77 (51.7%)	23.72 ± 2.78	5.47 ± 1.54	1.33 ± 0.53	5.13 ± 0.89	1.29 ± 0.26	2.58 ± 0.64
	TT	33 (22.1%)	24.28 ± 2.06	5.15 ± 0.71	1.31 ± 0.38	4.79 ± 0.67	1.29 ± 0.22	2.61 ± 0.50
冠心病组	CC	19 (10.7%)	23.36 ± 3.43	5.53 ± 1.90	1.29 ± 0.26	4.73 ± 0.76	1.34 ± 1.53	2.56 ± 0.71
	CT	83 (46.9%)	24.44 ± 3.04	6.06 ± 2.31	1.50 ± 0.73	5.30 ± 1.03 ^a	1.15 ± 0.31 ^a	2.87 ± 0.80
	TT	75 (42.4%)	25.71 ± 2.86 ^b	6.24 ± 2.50	1.54 ± 0.72	5.46 ± 0.95 ^b	0.95 ± 0.27 ^b	2.99 ± 0.84 ^a

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与同组 CC 基因型携带者比较。

3 讨 论

随着我国人口老龄化和生活水平的提高, 冠心病发病呈逐年上升趋势^[5]。冠心病是一种由环境与遗传因素相互作用导致的复杂疾病^[6]。TGF- β 1 基因定位于 19 号染色体, 由于 19 号染色体是当前冠心病遗传学研究的热点区域之一^[7], TGF- β 1 因此也成为冠心病研究的热门基因。

目前研究发现 TGF- β 1 基因至少存在 9 个 SNP 位点, 其中位于 TGF- β 1 基因转录起始位点上游负性调控区的 -509C/T 多态 (rs1800469) 被证明可以引起 TGF- β 1 基因的转录和表达改变, 从而参与多种疾病的发生发展^[8,9]。许多研究表明 TGF- β 1 基因 -509C/T 多态与冠心病的发生密切相关, T 等位基因是冠心病的易患因素, 但对此结论目前尚有争议^[10-14]。对不同性别与冠心病及 TGF- β 1 基因 -509C/T 多态的相关关系国内外报道均较少。Koch 等^[12]发现, TGF- β 1 基因 -509C/T 位点 T 等位基因显著增加荷兰男性心肌梗死患者的发病风险。我们此次通过对部分重庆地区汉族人群的研究并没有发现 -509C/T 多态与男性冠心病的发生相关, 反而在女性人群中发现该多态 TT 基因型及 T 等位基因 (CT + TT 基因型) 携带者的个体患冠心病的风险显著增加; 此外, 我们还发现在女性冠心病患者中 -509 位点 CT 或 TT 基因型携带者与 CC 基因型携带者比较, HDLC 降低, BMI、TC 和 LDLC 增

高, 尤以 TT 基因型携带者为甚。造成不同研究中性别差异不一致的原因不清楚, 可能与冠心病群体的遗传异质性、研究对象地域和种族不同以及各个研究的设计方案、分析方法、观察指标及样本选择不同有关。

肥胖、低 HDLC、高 TC 和 LDLC 是冠心病的危险因素^[15-17], 已有研究表明 TGF- β 1 参与了脂肪细胞分化和血脂代谢调节^[18-20]。我们的研究结果显示 TGF- β 1 基因 -509C/T 基因变异和女性冠心病患者的血脂和 BMI 水平相关。因此, 我们推测 TGF- β 1 基因 -509 位点 C→T 的基因变异可能通过改变启动子与转录因子的亲和力, 使 TGF- β 1 基因转录和表达水平改变, 进而影响了 BMI 及血脂代谢, 从而导致女性冠心病的发生。在本研究中 TGF- β 1 基因 -509C/T 基因变异的血脂效应存在性别和组别差异的原因尚不清楚。我们猜测: 一方面绝经后女性的雌激素水平下降, 本身对血脂和冠心病的发生具有较大的影响^[21]; 另一方面, 雌激素本身可以调控 TGF- β 1 的表达^[22]; 加之 -509C/T 基因变异本身可以改变 TGF- β 1 的表达^[8], 与雌激素的综合作用有可能使女性冠心病患者的 BMI 及血脂水平变化更明显, 相关机制有待今后进一步的功能研究揭示。

本研究仍存在许多局限性: 首先, 本研究样本量偏少; 其次, 由于经费、时间等因素限制, 本研究没有测定血浆 TGF- β 1 含量, 因而无法获知 TGF- β 1 基因功能多态 -509C/T 对血浆 TGF- β 1 水平的影

响及其与冠心病的关系;第三,由于不是前瞻性的研究设计,故样本的选择偏倚不能排除;最后,由于存在入选人群的种族、地区差异等局限性,尚不能以此次研究结果为充分依据得出 TGF- β 1 基因 -509C/T 多态性与冠心病发病相关的确切结论。期待将来能有大样本、多中心、前瞻性的研究,并在多地域、多种族人群中群体遗传学的复制试验来进一步验证。

[参考文献]

- [1] Weiss A, Attisano L. The TGF β superfamily signaling pathway[J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2013, 2 (1): 47-63.
- [2] Pardali E, ten Dijke P. TGF β signaling and cardiovascular diseases[J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8 (2): 195-213.
- [3] Lu Y, Boer JM, Barsova RM, et al. TGF β 1 genetic polymorphisms and coronary heart disease risk: a meta-analysis [J]. *BMC Med Genet*, 2012, 13: 39.
- [4] 凌琳, 承艳, 康丽娜, 等. 冠心病患者血清高敏 C 反应蛋白和 Periostin 蛋白与冠状动脉病变严重程度的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21 (5): 440-444.
- [5] 胡东生, 顾东风. 中国 1980-2010 年心血管疾病流行病学研究回顾[J]. *中华流行病学杂志*, 2011, 32 (11): 1 059-064.
- [6] 胡章乐, 王晓晨. 冠状动脉栓塞[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2014, 34 (2): 216-221.
- [7] Keenan TE, Rader DJ. Genetics of lipid traits and relationship to coronary artery disease [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2013, 15 (9): 396.
- [8] Silverman ES, Palmer LJ, Subramaniam V, et al. Transforming growth factor-beta1 promoter polymorphism C-509T is associated with asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169 (2): 214-219.
- [9] Zhang JM, Cui XJ, Xia YQ, et al. Correlation between TGF- β 1 -509 C > T polymorphism and risk of digestive tract cancer in a meta-analysis for 21196 participants [J]. *Gene*, 2012, 505 (1): 66-74.
- [10] Crobu F, Palumbo L, Franco E, et al. Role of TGF-beta1 haplotypes in the occurrence of myocardial infarction in young Italian patients [J]. *BMC Med Genet*, 2008, 9: 13.
- [11] Fragoso JM, Martinez-Rios MA, Alvarez-Leon E, et al. The T29C polymorphism of the transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) gene is associated with genetic susceptibility to acute coronary syndrome in Mexican patients [J]. *Cytokine*, 2012, 58 (3): 380-383.
- [12] Koch W, Hoppmann P, Mueller JC, et al. Association of

transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms with myocardial infarction in patients with angiographically proven coronary heart disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26 (5): 1 114-119.

- [13] Najjar RA, Ghaderian SM, Panah AS. Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms with genetic susceptibility to acute myocardial infarction [J]. *Am J Med Sci*, 2011, 342 (5): 365-370.
- [14] Sukhinina TS, Shakhnovich RM, Barsova RM, et al. Value of allele gene polymorphism of the inflammation system for prognosis of patients with myocardial infarction [J]. *Kardiologiia*, 2012, 52 (3): 15-21.
- [15] Arsenaault BJ, Rana JS, Stroes ES, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 55 (1): 35-41.
- [16] Feig JE, Hewing B, Smith JD, et al. High-density lipoprotein and atherosclerosis regression: evidence from pre-clinical and clinical studies [J]. *Circ Res*, 2014, 114 (1): 205-213.
- [17] De Schutter A, Lavie CJ, Milani RV. The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease-the obesity paradox [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014, 56 (4): 401-408.
- [18] Chen CL, Liu IH, Fliesler SJ, et al. Cholesterol suppresses cellular TGF-beta responsiveness: implications in atherogenesis [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120 (Pt 20): 3 509-521.
- [19] Samad F, Yamamoto K, Pandey M, et al. Elevated expression of transforming growth factor-beta in adipose tissue from obese mice [J]. *Mol Med*, 1997, 3 (1): 37-48.
- [20] Alessi MC, Bastelica D, Morange P, et al. Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor-beta1, and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity [J]. *Diabetes*, 2000, 49 (8): 1 374-380.
- [21] Crandall CJ, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013, 42 (2): 227-253.
- [22] Chakhtoura NI, Zhang Y, Candiotti K, et al. Estrogen inhibits vaginal tropoelastin and TGF- β 1 production [J]. *Int Urogynecol J*, 2012, 23 (12): 1 791-795.

(此文编辑 文玉珊)