

本文引用: 杨文聪, 周玉兰, 荆霞, 等. mTOR 基因多态性与冠心病遗传易感的关联研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(7): 600-605, 631. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.07.007.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-07-0600-06

## mTOR 基因多态性与冠心病遗传易感的关联研究

杨文聪<sup>1,2</sup>, 周玉兰<sup>3,4</sup>, 荆霞<sup>3</sup>, 曾俊杰<sup>2</sup>, 邹日艳<sup>2</sup>, 熊兴东<sup>3</sup>, 曾庆春<sup>1</sup>

(1. 南方医科大学南方医院心血管内科, 广东省广州市 510515; 2. 广东医科大学附属东莞第一医院心血管内科, 广东省东莞市 523710; 3. 广东医科大学衰老研究所, 广东省东莞市 523808; 4. 广东医科大学附属医院临床研究中心, 广东省湛江市 524001)

**[摘要]** **[目的]** 探讨哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)基因多态性与华南地区汉族人群冠心病遗传易感的相关性,为冠心病的早期预防与干预提供新的思路。**[方法]** 利用聚合酶链反应-连接酶检测反应(PCR-LDR)技术对 804 例冠心病患者和 979 例对照个体的 mTOR 基因多态位点进行分型,检测 mTOR 基因的两个多态性位点 rs2295079 和 rs1883965 的基因型,用非条件 Logistic 回归分析统计各多态位点与冠心病易感的相关性。**[结果]** rs2295079 和 rs1883965 的等位基因、基因型频率在冠心病组与对照组中的分布均无统计学差异( $P>0.05$ );这两个位点构建的单体型 rs2295079C-rs1883965A 在冠心病组与对照组中的分布频率分别是 8.3%、6.5%,冠心病组显著高于对照组;携带 rs2295079C-rs1883965A 单体型个体罹患冠心病的风险显著增加( $OR=1.29, P=0.047$ ),该单体型在年龄 $\leq 60$ 岁的人群中罹患冠心病的风险更为显著( $OR=1.73, P=0.009$ )。**[结论]** mTOR 基因的单体型 rs2295079C-rs1883965A 与冠心病遗传易感密切相关,且在年龄 $\leq 60$ 岁的人群中更加明显,提示该单体型可能是增加华南地区汉族人群冠心病发病风险的重要危险因素。

**[关键词]** 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 单核苷酸多态性; 单体型; 冠心病; 遗传易感

**[中图分类号]** R5

**[文献标识码]** A

## Association between mTOR gene polymorphism and genetic susceptibility to coronary heart disease

YANG Wencong<sup>1,2</sup>, ZHOU Yulan<sup>3,4</sup>, JING Xia<sup>3</sup>, ZENG Junjie<sup>2</sup>, ZOU Riyan<sup>2</sup>, XIONG Xingdong<sup>3</sup>, ZENG Qingchun<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 2. Department of Cardiology, Dongguan First Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523710, China; 3. Institute of Aging Research, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808, China; 4. Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524001, China)

**[ABSTRACT]** **Aim** To explore the association between mammalian target of rapamycin (mTOR) gene polymorphism and genetic susceptibility to coronary heart disease in Han population in South China, and provide new ideas for early prevention and intervention of coronary heart disease. **Methods** Polymerase chain reaction-ligase detection reaction (PCR-LDR) technology was used to classify mTOR gene polymorphisms in 804 patients with coronary heart disease and 979 control subjects. The genotypes of rs2295079 and rs1883965 of mTOR gene were detected. The association between each polymorphic site and susceptibility to coronary heart disease was analyzed by unconditional Logistic regression.

**Results** There was no statistical difference in the distribution of alleles and genotype frequencies of rs2295079 and rs1883965 between the coronary heart disease group and the control group ( $P>0.05$ ); the distribution frequencies of the haplotype rs2295079C-rs1883965A constructed by these two loci in the coronary heart disease group and the control group were 8.3% and 6.5%, respectively, and the coronary heart disease group was significantly higher than the control group; individuals carrying rs2295079C-rs1883965A haplotype had a significantly increased risk of developing coronary heart dis-

**[收稿日期]** 2023-02-07

**[修回日期]** 2023-03-16

**[基金项目]** 广东省科技计划项目(2021A0505030031);广东省基础与应用基础研究基金项目(2021B1515140058);东莞市社会科技项目(20221800903312);广东医科大学附属东莞第一医院“攀峰 100”联合培优计划项目(PF100-1-02)

**[作者简介]** 杨文聪,硕士,研究方向为冠心病遗传易感,E-mail:63876749@qq.com。通信作者曾庆春,博士,教授,研究方向为冠心病及钙化性瓣膜病,E-mail:qingchunzeng@smu.edu.cn。

ease ( $OR=1.29$ ,  $P=0.047$ ), this haplotype had a more significant risk of developing coronary heart disease in people aged  $\leq 60$  years old ( $OR=1.73$ ,  $P=0.009$ ). **Conclusion** The haplotype rs2295079C-rs1883965A of the mTOR gene is closely related to the genetic susceptibility to coronary heart disease, and is more obvious in the population aged  $\leq 60$  years old, suggesting that this haplotype may be an important risk factor in increasing the risk of coronary heart disease in the Han population in South China.

[**KEY WORDS**] mammalian target of rapamycin; single nucleotide polymorphism; haplotype; coronary heart disease; genetic susceptibility

随着人口老龄化的加剧,冠心病(coronary heart disease, CHD)等心血管疾病的发病率及死亡率逐年上升,严重威胁公众健康。近年来的研究发现,冠心病常表现出明显的家族史,提示遗传因素在诱发冠心病的过程中发挥重要作用<sup>[1-2]</sup>。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是影响个体对疾病遗传易感的重要遗传因素。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在进化上从酵母到人类都呈高度保守,属于磷酸肌醇 3-激酶相关激酶(phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase, PIKK)蛋白家族,在细胞增殖、分化和自噬过程中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。在心血管系统中, mTOR 作为多种信号通路的中心参与多种复杂的功能<sup>[4-5]</sup>。mTOR 信号的激活不仅可以促进动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)早期病变中脂肪条纹的形成以及血管平滑肌细胞的迁移和增殖,还可以促进 As 晚期病变中易损斑块的形成和血管平滑肌细胞增殖<sup>[6]</sup>。Gao 等<sup>[7]</sup>研究发现,冠心病患者单核细胞促炎反应需要 mTOR 的激活。还有文献报道, mTOR 可通过抑制 SIRT1 信号促进泡沫细胞的形成<sup>[8]</sup>。这些研究提示 mTOR 与 As 及冠心病的发生发展密切相关。然而目前有关 mTOR 基因多态性与华南地区汉族人群冠心病遗传易感的相关性尚未见报道。

研究表明,5'非翻译区(5' untranslated region, 5' UTR)变异可改变蛋白质编码序列的上游开放阅读框<sup>[9-11]</sup>。还有研究发现,5'UTR 变异会改变上游开放阅读框并与心血管疾病遗传易感相关<sup>[12]</sup>,这提示位于 mTOR 基因 5'UTR 区的多态性可能与冠心病遗传易感有关。rs2295079 和 rs1883965 是位于 mTOR 基因 5'UTR 的两个常见多态位点,本研究旨在探讨 mTOR 基因 5'UTR 多态位点 rs2295079 和 rs1883965 与我国华南地区汉族人群冠心病遗传易感的相关性,为冠心病的早期预防与干预提供新的思路。

## 1 资料和方法

### 1.1 标本收集

收集 2018 年 4 月—2021 年 10 月在广东医科大学附属第一医院就诊的冠心病患者和同期健康体检者的静脉血标本,其中冠心病患者 804 例,对照个体 979 例。冠心病诊断标准:参照《缺血性心脏病的命名及诊断标准》,即冠状动脉造影结果显示在冠状动脉血管中,存在 1 条或者以上主要血管内径狭窄 $\geq 50\%$ 或血流储备分数 $\leq 0.8$ 。对照个体选自同期体检正常的健康人群。所有冠心病患者和对照个体均为无血缘关系的华南地区(广东、广西和海南)汉族人群,排除先天性心脏病、心肌病、严重肝脏和肾脏疾病。每例标本都具备年龄、性别、有无吸烟、有无喝酒、收缩压、舒张压、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、冠心病家族史等资料。在标本采集过程中,所有入选个体在入选时均告知其研究方法及其意义,做到知情同意。本研究获得广东医科大学附属第一医院医学伦理委员会的批准。

### 1.2 实验试剂与仪器

TIANamp 血液基因组 DNA 提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司),引物(上海翼和生物有限公司),Taq DNA 连接酶(上海生工生物工程股份有限公司),DL2000TM DNA marker(大连宝生物工程有限公司),PRISM 3730 测序仪(美国 ABI 公司),PCR 仪(德国 Eppendorf 公司)。

### 1.3 血液基因组 DNA 的提取

每份样品均取 2 mL 采集静脉血,EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝。按照 TIANamp 血液基因组 DNA 提取试剂盒说明书抽提外周血基因组 DNA,  $-80^{\circ}\text{C}$  保存备用。

### 1.4 候选 SNP 位点选择

利用 Haploview 软件进行候选 SNP 筛选,筛选原则:①中国汉族人群基因数据库中筛选;②杂合度高,最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF) $\geq 5\%$ ;③ tagSNP。本研究选择 mTOR 基因

rs2295079 和 rs18839652 两个 SNP 位点。

### 1.5 基因分型

采用聚合酶链反应-连接酶检测反应 (polymerase chain reaction-ligase detection reaction, PCR-LDR) 技术对 mTOR 基因多态位点 rs2295079 和 rs1883965 进行基因分型。PCR 扩增目的片段: rs2295079 的上游引物为 5'-CTAGAGGGGTCGTGCCAGG-3', 下游引物为 5'-CGCTCCCGGCTTAGAGGAC-3', 扩增产物长度为 139 bp; rs1883965 的上游引物为 5'-GCCAC CCTTTCTTTTGTAGCC-3', 下游引物为 5'-CTAGAGGG GTCGTGCCAGG-3', 扩增产物长度为 124 bp。PCR 反应体系为 20  $\mu$ L, 反应程序为 95  $^{\circ}$ C 预变性 2 min, 94  $^{\circ}$ C 变性 30 s, 53  $^{\circ}$ C 退火 1.5 min, 72  $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 共循环 35 次。3% 琼脂糖凝胶电泳进行检测, 并观察 PCR 产物的效果, 确定其作为模板在 LDR 反应中加入的量。LDR 反应体系为 10  $\mu$ L, 反应程序为 95  $^{\circ}$ C 2 min, 随后 94  $^{\circ}$ C 变性 15 s, 50  $^{\circ}$ C 反应 25 s, 共循环 40 次。LDR 产物经 PRISM 3730 电泳测序, 结果运用 GeneMapper 4.0 软件进行数据分析。

### 1.6 危险因素诊断标准

高血压诊断: 高血压史, 或药物治疗, 或非同日 3 次测量收缩压平均值  $\geq 140$  mmHg 和 (或) 舒张压平均值  $\geq 90$  mmHg。糖尿病诊断: 糖尿病症状+随机血糖  $\geq 11.1$  mmol/L, 或空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L, 或 OGTT 阳性, 或正在服用降糖药者。高脂血症诊断: 甘油三酯  $> 1.70$  mmol/L 或总胆固醇  $> 5.72$  mmol/L, 或正在服用降脂药者。吸烟: 每天吸烟大于 1 支、持续时间大于半年。饮酒: 长期乙醇摄入  $> 20$  g/天或每周  $> 100$  g。

### 1.7 统计学分析

利用 Haploview 软件进行候选 SNP 筛选, SPSS 22.0 统计软件分析基因型分布及与疾病易感的相关性, 利用 SHEsis (<http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>) 在线软件分析不同单体型与冠心病遗传易感的关系。应用拟合优度  $\chi^2$  检验分析候选 SNP 是否符合 Hardy-Weinberg 平衡,  $t$  检验分析连续性变量,  $\chi^2$  检验分析分类变量, Logistic 回归计算比值比 (odds ratio, OR), 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 分析基因型与冠心病发病风险的关系。

## 2 结果

### 2.1 冠心病与对照组一般临床资料比较

年龄在冠心病组和对照组中无显著差异 ( $P >$

0.05), 但冠心病组男性、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病及高脂血症的比例与对照组相比有统计学差异 ( $P < 0.01$ )。此外, 冠心病组空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、LDLC 水平显著高于对照组, HDLC 水平显著低于对照组 ( $P < 0.01$ ; 表 1)。

表 1. 冠心病组与对照组临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data between the coronary heart disease group and the control group

项目	对照组 ( $n=979$ )	冠心病组 ( $n=804$ )	$P$
年龄/岁	63.03 $\pm$ 11.16	64.35 $\pm$ 11.54	0.743
男性/[例(%)]	582(59.4)	565(70.3)	<0.001
吸烟/[例(%)]	194(19.8)	373(46.4)	<0.001
饮酒/[例(%)]	106(10.8)	155(19.3)	<0.001
高血压/[例(%)]	330(33.7)	516(64.2)	<0.001
糖尿病/[例(%)]	158(16.1)	399(49.6)	<0.001
高脂血症/[例(%)]	345(35.2)	506(62.9)	<0.001
收缩压/mmHg	132.9 $\pm$ 50.1	140.4 $\pm$ 22.8	0.655
舒张压/mmHg	73.1 $\pm$ 11.4	75.9 $\pm$ 12.8	0.106
空腹血糖/(mmol/L)	5.73 $\pm$ 1.75	6.57 $\pm$ 1.82	<0.001
甘油三酯/(mmol/L)	1.48 $\pm$ 0.89	1.96 $\pm$ 1.00	<0.001
总胆固醇/(mmol/L)	4.66 $\pm$ 1.13	4.63 $\pm$ 1.29	<0.001
HDLC/(mmol/L)	1.36 $\pm$ 0.41	1.20 $\pm$ 0.38	<0.001
LDLC/(mmol/L)	2.66 $\pm$ 0.92	2.87 $\pm$ 1.20	0.006

### 2.2 Hardy-Weinberg 平衡检验

对对照样本中 mTOR 基因的 rs2295079、rs1883965 多态性位点进行遗传平衡检验, 结果显示 rs2295079 和 rs1883965 多态位点的基因型频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ( $P > 0.05$ ), 表明本研究人群具有群体代表性, 可反映整体人群基因型的分布情况 (表 2)。

表 2. mTOR 基因多态位点信息

Table 2. Information for the polymorphisms in mTOR

候选 SNP	rs2295079	rs1883965
在染色体上的 ID	1 : 11262508	1 : 11262099
在 mTOR 上的位置	5'UTR	5'UTR
在中国人群中的 MAF	0.202	0.077
在本研究人群中的 MAF	0.203	0.067
平衡检验 $P$ 值	0.460	0.378

2.3 mTOR 基因多态性与冠心病遗传易感的关系  
非条件 Logistic 回归分析显示,rs2295079 和 rs1883965 的等位基因和基因型分布与冠心病的遗

传易感无相关性( $P>0.05$ ),且 rs2295079、rs1883965 的显性模型和隐性模型均没有统计学差异(表 3)。

表 3. mTOR 基因多态性与冠心病遗传易感的关系

Table 3. The association between mTOR gene polymorphism and genetic susceptibility to coronary heart disease

基因模型		对照组( $n=979$ )	冠心病组( $n=804$ )	OR(95% CI) <sup>a</sup>	$P$
rs2295079/[例(%)]					
等位基因	G	1 560(79.7)	1 262(78.5)	1.00	
	C	398(20.3)	346(21.5)	0.97(0.80~1.17)	0.713
基因型	GG	624(63.7)	498(61.9)	1.00	
	GC	312(31.9)	266(33.1)	0.95(0.75~1.21)	0.693
	CC	43(4.4)	40(5.0)	0.96(0.57~1.63)	0.882
显性模型	GG	624(63.7)	498(61.9)	1.00	
	GC+CC	355(36.3)	306(38.1)	0.95(0.76~1.20)	0.687
隐性模型	GC+GG	936(95.6)	764(95.0)	1.00	
	CC	43(4.4)	40(5.0)	0.98(0.58~1.64)	0.929
rs1883965/[例(%)]					
等位基因	G	1 827(93.3)	1 473(91.6)	1.00	
	A	131(6.7)	135(8.4)	1.18(0.88~1.57)	0.266
基因型	GG	855(87.3)	676(84.1)	1.00	
	GA	117(12.0)	121(15.0)	1.17(0.85~1.60)	0.343
	AA	7(0.7)	7(0.9)	1.50(0.43~5.20)	0.525
显性模型	GG	855(87.3)	676(84.1)	1.00	
	GA+AA	124(12.7)	128(15.9)	1.18(0.87~1.61)	0.293
隐性模型	GA+GG	972(99.3)	797(99.1)	1.00	
	AA	7(0.7)	7(0.9)	1.47(0.42~5.09)	0.547

注:空白表示不适用。a 为校正了年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病和高脂血症。

2.4 单体型的构建及其与冠心病遗传易感的关系

通过构建单体型并分析其与冠心病遗传易感的关系,结果显示 rs2295079C-rs1883965A 单体型与冠心病的发病风险密切相关( $OR=1.29,95\%CI=1.00\sim1.66,P=0.047$ )。进一步对单体型进行分层分析,结果显示 rs2295079C-rs1883965A 单体型在年龄 $\leq 60$ 岁的人群中增加个体罹患冠心病的风险更为显著(图 1 和表 4)。

3 讨论

目前发现 mTOR 基因存在多个 SNP,且发现其

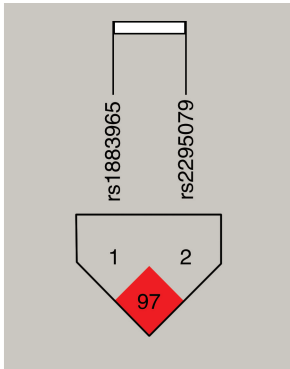


图 1. 连锁不平衡分析及单体型构建  
Figure 1. Linkage disequilibrium analysis and haplotype construction



表 4. mTOR 基因 tagSNP 单体型与冠心病的危险性相关分析

Table 4. Analysis of the association between mTOR gene tagSNP haplotypes and the risk of coronary heart disease

单体型	对照组	冠心病组	OR(95% CI)	P
	基数(%)	基数(%)		
总计	n=979	n=804		
rs2295079C-rs1883965A	127.54(6.5)	132.71(8.3)	1.29(1.00~1.66)	0.047
rs2295079C-rs1883965G	270.46(13.8)	213.29(13.3)	0.95(0.79~1.16)	0.631
rs2295079G-rs1883965G	1 556.54(79.5)	1 259.70(78.3)	0.93(0.79~1.10)	0.387
年龄≤60 岁	n=430	n=292		
rs2295079C-rs1883965A	44.86(5.2)	50.83(8.7)	1.73(1.14~2.63)	0.009
rs2295079C-rs1883965G	118.1(13.7)	77.17(13.2)	0.96(0.70~1.30)	0.779
rs2295079G-rs1883965G	695.86(80.9)	454.83(77.9)	0.83(0.64~1.08)	0.167
年龄>60 岁	n=549	n=512		
rs2295079C-rs1883965A	82.68(7.5)	81.86(8.0)	1.07(0.78~1.47)	0.694
rs2295079C-rs1883965G	152.32(13.9)	136.14(13.3)	0.95(0.74~1.22)	0.691
rs2295079G-rs1883965G	860.68(78.4)	804.86(78.6)	1.01(0.82~1.24)	0.940
男性	n=582	n=656		
rs2295079C-rs1883965A	81.68(7.0)	91.72(8.1)	1.71(0.86~1.60)	0.319
rs2295079C-rs1883965G	175.32(15.1)	150.28(13.3)	0.87(0.68~1.10)	0.227
rs2295079G-rs1883965G	904.68(77.7)	885.72(78.4)	1.04(0.68~1.09)	0.701
女性	n=397	n=238		
rs2295079C-rs1883965A	45.86(5.8)	41.00(8.6)	1.53(0.99~2.37)	0.056
rs2295079C-rs1883965G	95.14(12.0)	63.00(13.2)	1.11(0.79~1.57)	0.537
rs2295079G-rs1883965G	651.86(82.1)	374.00(78.2)	0.78(0.59~1.03)	0.082
非吸烟	n=784	n=431		
rs2295079C-rs1883965A	100.55(6.4)	70.00(8.1)	1.29(0.94~1.77)	0.694
rs2295079C-rs1883965G	213.45(13.6)	115.00(13.3)	0.98(0.76~1.24)	0.691
rs2295079G-rs1883965G	1 250.55(79.8)	677.00(78.5)	0.92(0.75~1.13)	0.940
吸烟	n=195	n=373		
rs2295079C-rs1883965A	127.00(7.0)	62.75(8.4)	1.23(0.77~1.97)	0.694
rs2295079C-rs1883965G	57.00(14.7)	98.25(13.2)	0.88(0.62~1.26)	0.691
rs2295079G-rs1883965G	304.00(78.4)	582.75(78.1)	1.00(0.74~1.35)	1.000
非饮酒	n=872	n=649		
rs2295079C-rs1883965A	112.54(6.5)	105.00(8.1)	1.27(0.97~1.68)	0.086
rs2295079C-rs1883965G	239.46(13.7)	181.00(13.9)	1.02(0.83~1.25)	0.883
rs2295079G-rs1883965G	1 388.54(79.6)	1 011.99(78.0)	0.90(0.75~1.07)	0.23
饮酒	n=107	n=155		
rs2295079C-rs1883965A	15.00(7.1)	27.82(9.0)	1.31(0.68~2.51)	0.424
rs2295079C-rs1883965G	31.00(14.6)	32.18(10.4)	0.68(0.40~1.16)	0.153
rs2295079G-rs1883965G	166.00(78.3)	247.82(79.9)	1.15(0.74~1.76)	0.540

注:利用 SHEsis 在线软件分析,最大期望值(expectation maximization, EM)算法,排除频率低于 3% 的单体型。

与帕金森病的发病年龄<sup>[13]</sup>、肿瘤风险<sup>[14-15]</sup>、近视严重程度<sup>[16]</sup>、复发性流产<sup>[17]</sup>、糖尿病<sup>[18]</sup>、显微镜下血管炎<sup>[19]</sup>、痛风<sup>[20]</sup>和子宫动脉直径<sup>[21]</sup>等相关。越来越多的研究发现,mTOR 信号通路的失调可致使内皮功能障碍,血管平滑肌细胞增殖能力改变,血管内皮衰老加速等,亦通过抑制血管平滑肌细胞增殖、脂质储存、炎症反应及氧化应激等影响 As 发生,提示 mTOR 与冠心病的发生发展密切相关<sup>[22-25]</sup>。然而迄今为止,尚未有文献报道 mTOR 基因多态性与冠心病遗传易感的关系。本研究发现,尽管 mTOR 基因 5'UTR 多态位点 rs2295079 和 rs1883965 的等位基因及基因型与我国华南地区汉族人群冠心病遗传易感没有相关性,但这两个多态位点构建的单体型 rs2295079C-rs1883965A 与冠心病遗传易感密切相关,其具体分子机制还有待深入研究。

研究表明,衰老是冠心病发生的独立危险因素<sup>[26]</sup>。增龄可导致动脉管腔扩大、内膜及其中层增厚、血管僵硬增加,收缩压升高,舒张压降低,脉压增大,以及血管内皮功能障碍等血管衰老的变化。血管衰老是 As、高血压及冠心病的高危因素。随着年龄增加,增龄对冠心病发病风险的影响很可能掩盖了 SNP 等遗传因素对冠心病发病风险的作用<sup>[27]</sup>。即增龄作为冠心病的高危因素所产生的主效应有可能掩盖 SNP 等遗传因素在冠心病发病过程中所起的作用。本研究发现,mTOR 基因的单体型 rs2295079C-rs1883965A 增加个体罹患冠心病的风险在年龄≤60 岁的人群中更加明显,进一步说明该单体型是我国华南地区汉族人群冠心病遗传易感的重要因素。

综上所述,本研究发现 mTOR 基因单体型 rs2295079C-rs1883965A 与我国华南地区汉族人群的冠心病遗传易感相关,该单体型可能是影响华南地区汉族人群冠心病发病风险的重要危险因素。由于在不同人种、不同民族和不同地区中具有不同的遗传背景和环境危险因素,因此,本研究的结果仍需在不同地区人群、不同人种和更大样本中进行验证。

#### [参考文献]

- [1] WAHRENBERG A. Cardiovascular family history increases the risk of disease recurrence after a first myocardial infarction[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(23): e022264.
- [2] 王迪, 黄小凤, 莫丽军, 等. 桂北地区汉族人乳脂球表皮生长因子 8 遗传多态性与冠心病的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(6): 495-500.
- WANG D, HUANG X F, MO L J, et al. Correlation between milk

- fat globule epidermal growth factor 8 genetic polymorphism and coronary heart disease in Han people in northern Guangxi[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(6): 495-500.
- [3] HIANI Y E L, EGOM E E A, DONG X P. mTOR signalling: jack-of-all-trades[J]. Biochem Cell Biol, 2019, 97(1): 58-67.
- [4] HAY N, SONENBERG N. Upstream and downstream of mTOR[J]. Genes Dev, 2004, 18(16): 1926-1945.
- [5] YANG Q, GUAN K L. Expanding mTOR signaling[J]. Cell Res, 2007, 17(8): 666-681.
- [6] CAI Z, HE Y, CHEN Y. Role of mammalian target of rapamycin in atherosclerosis[J]. Curr Mol Med, 2018, 18(4): 216-232.
- [7] GAO S, LIU W, ZHUO X, et al. The activation of mTOR is required for monocyte pro-inflammatory response in patients with coronary artery disease[J]. Clin Sci (Lond), 2015, 128(8): 517-526.
- [8] ZHENG H, FU Y, HUANG Y, et al. mTOR signaling promotes foam cell formation and inhibits foam cell egress through suppressing the SIRT1 signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3): 3315-3323.
- [9] HINNEBUSCH A G, IVANOV I P, SONENBERG N. Translational control by 5'-untranslated regions of eukaryotic mRNAs[J]. Science, 2016, 352(6292): 1413-1416.
- [10] SILVA J, FERNANDES R, ROMÃO L. Translational regulation by upstream open reading frames and human diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1157: 99-116.
- [11] GIESS A, CLEUREN Y N T, TJELDNE H, et al. Profiling of small ribosomal subunits reveals modes and regulation of translation initiation[J]. Cell Rep, 2020, 31(3): 107534.
- [12] SOUKARIEH O, MEGUERDITCHIAN C, PROUST C, et al. Common and rare 5'UTR variants altering upstream open reading frames in cardiovascular genomics[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 841032.
- [13] FERNÁNDEZ-SANTIAGO R, MARTÍN-FLORES N, ANTONELLI F, et al. SNCA and mTOR pathway single nucleotide polymorphisms interact to modulate the age at onset of Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2019, 34(9): 1333-1344.
- [14] ZHENG W, WU C, WU X, et al. Genetic variants of autophagy-related genes in the PI3K/Akt/mTOR pathway and risk of gastric cancer in the Chinese population[J]. Gene, 2021, 769: 145190.
- [15] VILLANUEVA A, CHIANG DY, NEWELL P, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2008, 135(6): 1972-1983.
- [16] LI X, LONG J, LIU Y, et al. Association of MTOR and PDGFRA gene polymorphisms with different degrees of myopia severity[J]. 2022, 217: 108962.
- [17] XIANG H, LIU S, ZONG C, et al. A single nucleotide polymorphism in the MTOR gene is associated with recurrent spontaneous abortion in the Chinese female population[J]. Syst Biol Reprod Med, 2015, 61(4): 205-210.
- [18] SOLIMAN G A, SCHOOLING C M. Causal association between mTOR-dependent EIF-4E and EIF-4A circulating protein levels and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15737.

- [48] SAGER H B, HULSMANS M, LAVINE K J, et al. Proliferation and recruitment contribute to myocardial macrophage expansion in chronic heart failure[J]. *Circ Res*, 2016, 119(7): 853-864.
- [49] BANSAL S S, ISMAHIL M A, GOEL M, et al. Activated T lymphocytes are essential drivers of pathological remodeling in ischemic heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(3): e003688.
- [50] ANKER S D, EGERER K R, VOLK H D, et al. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 1997, 79(10): 1426-1430.
- [51] CONRAADS V M, JORENS P G, DE CLERCK L S, et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6(4): 483-491.
- [52] BRANCHEREAU M, BURCELIN R, HEYMES C. The gut microbiome and heart failure: a better gut for a better heart[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4): 407-414.
- [53] TANG T T, YUAN J, ZHU Z F, et al. Regulatory T cells ameliorate cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(1): 232.
- [54] LEVY M, KOLODZIEJCZYK A A, THAISS C A, et al. Dysbiosis and the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(4): 219-232.
- [55] CAMMAROTA G, IANIRO G, TILG H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 569-580.
- [56] SUEZ J, ZMORA N, ZILBERMAN-SCHAPIRA G, et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT[J]. *Cell*, 2018, 174(6): 1406-1423.
- [57] SCHWAN A, SJÖLIN S, TROTTESTAM U, et al. Relapsing clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces[J]. *Lancet*, 1983, 2(8354): 845.
- [58] COSTELLO S P, HUGHES P A, WATERS O, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(2): 156-164.
- [59] ZHENG M L, ZHOU W H, HUANG C C, et al. A single-cell map of peripheral alterations after FMT treatment in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Autoimmun*, 2023, 135: 102989.
- [60] ZHANG S, DENG F Y, CHEN J X, et al. Fecal microbiota transplantation treatment of autoimmune-mediated type 1 diabetes: a systematic review[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1075201.
- [61] HOU K J, WU Z X, CHEN X Y, et al. Microbiota in health and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 135.
- [62] WANG Y H, WIESNOSKI D H, HELMINK B A, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1804-1808.
- [63] KIM E S, YOON B H, LEE S M, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates atherosclerosis in mice with C1q/TNF-related protein 9 genetic deficiency[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(2): 103-114.

(此文编辑 许雪梅)

(上接第 605 页)

- [19] LAN J, ZHU Y, RAO J, et al. mTOR gene polymorphism may be associated with microscopic polyangiitis susceptibility in a Guangxi population of China[J]. *Gene*, 2023, 854: 147101.
- [20] DE LIMA J D, DE PAULA A G P, YUASA B S, et al. Genetic and epigenetic regulation of the innate immune response to gout[J]. *Immunol Invest*, 2023, 52(3): 364-397.
- [21] BIGHAM A W, JULIAN C G, WILSON M J, et al. Maternal PRKAA1 and EDNRA genotypes are associated with birth weight, and PRKAA1 with uterine artery diameter and metabolic homeostasis at high altitude[J]. *Physiol Genomics*, 2014, 46(18): 687-697.
- [22] DONATO A J, MACHIN D R, LESNIEWSKI L A. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease[J]. *Circ Res*, 2018, 123(7): 825-848.
- [23] LIU Z, FAN Y, ZHANG Z, et al. mTOR in the mechanisms of atherosclerosis and cardiovascular disease[J]. *Discov Med*, 2021, 31(164): 129-140.
- [24] KALDIRIM M, LANG A, PFEILER S, et al. Modulation of mTOR signaling in cardiovascular disease to target acute and chronic inflammation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 907348.
- [25] KURDI A, MARTINET W, DE MEYER G R Y. mTOR inhibition and cardiovascular diseases: dyslipidemia and atherosclerosis[J]. *Transplantation*, 2018, 102(2S Suppl 1): S44-S46.
- [26] OWENS W A, WALASZCZYK A, SPYRIDOPOULOS I, et al. Senescence and senolytics in cardiovascular disease: promise and potential pitfalls[J]. *Mech Ageing Dev*, 2021, 198: 111540.
- [27] 郑玉琪, 朴明慧, 田进伟. 非编码 RNA 对心血管衰老调节的作用及进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(2): 111-116.
- ZHENG Y Q, PIAO M H, TIAN J W. The role of non-coding RNA in the regulation of cardiovascular aging and its progress[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(2): 111-116.

(此文编辑 文玉珊)