

缺失型血管紧张素转化酶基因与陈旧性心肌梗死患者胰岛素抵抗的关系

李刚^① 陈运贞 姚珍薇 吴应珍 柳青 曾昭淳^①

罗加 许炜 兰雁飞 凌红 李增高^②

(重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆400016)

主题词 胰岛素抵抗; 血管紧张素转化酶; 基因型; 基因频率; 聚合酶链反应; 心肌梗死; 患者

摘要 为探讨缺失型血管紧张素转化酶基因与陈旧性心肌梗死患者胰岛素抵抗水平间的关系, 本文选择55例陈旧性心肌梗死患者和47例普外科住院病人为对照组。用血浆空腹血糖浓度 \times 血浆空腹胰岛素浓度 $\div 22.5$ 计算胰岛素抵抗。用聚合酶链反应技术检测血管紧张素转化酶基因缺失/插入多态性。结果发现, 陈旧性心肌梗死患者胰岛素抵抗水平和缺失型血管紧张素转化酶基因频率较对照组无统计学差异($P>0.05$)。陈旧性心肌梗死患者血管紧张素转化酶缺失纯合型、杂合型及插入纯合型基因型之间的胰岛素抵抗水平无统计学差异($P>0.05$)。结果提示, 缺失型血管紧张素转化酶基因和胰岛素抵抗与冠心病无联系, 且它们之间不存在协同作用。

Relation Between Insulin Resistance and Deletion Polymorphism of the Angiotensin Converting Enzyme Gene in Patients with Old Myocardial Infarction

LI Gang, CHENG Yun-Zhen, YAO Zhen-Wei, WU Ying-Zhen, LIU Qing, ZENG Zhao-Chun, LUO Jia, XU Wei, LAN Yan-Fei, LING Hong and LI Zeng-Gao

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China)

MeSH Insulin Resistance; Angiotensin Converting Enzyme; Genotype; Gene Frequency; Polymerase Chain Reaction; Myocardial Infarction; Patients

ABSTRACT **Aim** To explore the relation between insulin resistance (IR) and deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme (ACE) gene in patients with old myocardial infarction. **Methods** The insulin resistance was calculated by fast plasma insulin \times fast plasma glucose $\div 22.5$; The deletion (D)/insertion (I) polymorphism of the ACE gene was determined by polymerase chain reaction in 55 patients with old myocardial infarction and in 47 control subjects. **Results** The insulin resistance level did not increase significantly in patients with old myocardial infarction, compared with control subjects ($P>0.05$); There were not significant difference of IR level among ACE DD, DI, II gene types in the old myocardial infarction group ($P>0.05$). **Conclusions** The association of deletion polymorphism of ACE gene and IR with coronary heart disease were not found. The relation between deletion polymorphism of ACE gene and IR was also not identified in patients with coronary heart disease.

胰岛素抵抗可能是冠心病的重要危险因素^[1], 而缺失型血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因与心肌梗死存在相关性^[2]。目前对胰岛素抵抗与缺失型ACE基因参与冠心病的发病机制是否具有协同作用尚不清楚, 本文就此探讨缺失型ACE基因与陈旧性心肌梗死患者胰岛素抵抗水平间的关系。

1 资料和方法

①重庆医科大学附属第二医院心内科, 重庆400010

②重庆医科大学基础医学院基础生物化学教研室, 重庆400046

1.1 资料

陈旧性心肌梗死患者(old myocardial infarction, OMI)55例, 其中男性46例, 女性9例, 平均年龄 61.5 ± 7.8 岁。诊断标准: 急性心肌梗死病史, 典型心电图病理性Q波及ST-T压低及倒置改变。对照组为普外科住院病人47例, 无冠心病合并症, 其中男性30例, 女性17例, 平均年龄 54.9 ± 11.5 岁。所有入选对象均无糖尿病, 高血压及脑血管病等合并症。两组间吸烟、体重指数和血压有可比性, 而OMI组血脂水平显著高于对照组($P<0.05$)。

1.2 方法

空腹10h后采血。用葡萄糖氧化酶法测定血糖

(fast plasma glucose, FPG);用放射免疫法测定血浆胰岛素(fast plasma insulin, FPI);参照文献[3]以 $FPG \times FPG \div 22.5$ 计算胰岛素抵抗(insulin resistance, IR);采0.3 mL 乙二胺四乙酸抗凝血,用试剂盒(Promega 公司)提取基因组 DNA,按 Rigat 法[4]进行 PCR 扩增。引物1:CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT,引物2:GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC ACA T。94℃变性30 s→58℃复性30 s→72℃延伸 1 min,循环30次,产物经8%聚丙烯酰胺凝胶电泳分析。

1.3 统计学处理

计量资料用 *t* 检验,方差分析用 *F* 检验,计数资料用 χ^2 检验和 *U* 检验。

2 结果

2.1 血管紧张素转化酶基因类型

聚合酶链反应(PCR)扩增出三种 ACE 基因型:缺失纯合型(two deletion alleles, DD),杂合型(heterozygous alleles, DI)及插入纯合型(two insertion

alleles, II) 见图1(Figure 1)。

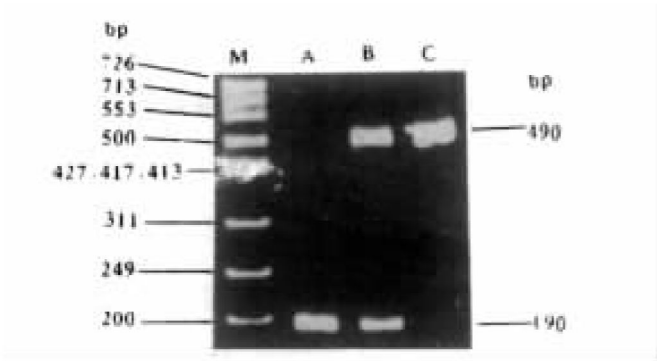


图1. 血管紧张素转化酶基因型

Figure. Genotypes of angiotensin-converting enzyme. M: Marker $\Phi \times 174$ Hinf I(Promega); A: genotype DD; B: genotype DI; C: genotype II.

2.2 两组胰岛素抵抗、基因型和等位基因分布

由表1(Table 1)可知,陈旧性心肌梗死组血浆 FPG、FPI、IR 水平分别高于对照组,但无统计学差异($P>0.05$)。DD、D 基因型和等位基因频率与对照组也无统计学差异($P>0.05$)。

表1. 陈旧性心肌梗死组和对照组胰岛素抵抗水平及血管紧张素转化酶基因型和等位基因频率

Table 1. Insulin resistance level and frequency of genotype and allele of ACE in two groups

Groups	<i>n</i>	FPG(mmol/L)	FPI(mu/L)	IR	Genotypes			Allele	
					DD	DI	II	D	I
Control	47	4.99±0.83	10.17±5.50	2.37±1.70	0.83	0.13	0.04	0.83	0.17
OMI	55	5.30±0.81	11.58±1.59	2.73±1.51	0.80	0.15	0.06	0.87	0.13

2.3 陈旧性心肌梗死组基因型间胰岛素抵抗水平

由表2(Table 2)可知,陈旧性心肌梗死组三种基因型间胰岛抵抗水平无统计学差异($P>0.05$)。

表2. 陈旧性心肌梗死组基因型间胰岛素抵抗水平

Table 2. Insulin resistance level among genotypes in old myocardial infarction group

genotypes	<i>n</i>	FPG(mmol/L)	FPI(mu/L)	IR
DD	44	5.27±6.42	11.58±5.99	2.70±1.41
DI	8	5.35±1.33	8.70±1.26	2.14±0.67
II	3	5.77±1.27	17.55±9.90	4.50±3.17

3 讨论

正常机体内胰岛素可抑制载脂蛋白 CⅢ (apolipoprotein CⅢ, ApoCⅢ) 的表达[5]。若机体内存在胰岛素抵抗,妨碍胰岛素抑制载脂蛋白 CⅢ 表达,机体内载脂蛋白 CⅢ 大量表达,引起高甘油三酯

血症,导致冠心病[6]。但胰岛素抵抗是否是冠心病危险因素仍存在争论[1]。在哥森堡前瞻性研究中对595名男性随访8年,结果 56名冠心病患者较507名无冠心病事件者血浆胰岛素水平无显著差异,表明胰岛素抵抗与冠心病无关系[7]。本文结果显示陈旧性心肌梗死患者血浆 FPI、IR 水平较对照组均为高,但无统计学差异。表明胰岛素抵抗与冠心病发病无关联,与前述国外前瞻性人群研究结果一致。肾素血管紧张素醛固酮系统活性增高易致冠状动脉痉挛,引起心肌梗死和心绞痛等冠状动脉事件。有研究发现缺失型 ACE 基因患者血浆 ACE 基因活性增高,且发现缺失型基因与冠心病具有相关性。故认为缺失型 ACE 基因是冠心病危险因素之一[2]。但亦有研究认为 ACE 基因 D/I 多态性处于内含子,与血浆 ACE 活性及冠心病可能并无联系[8]。本文结果同样显示缺失型 ACE 基因与冠心病无关系。最近研究[9]认为胰岛素通过介导糖摄取及代谢增加可扩张血管。其

作用的第一条途径是:糖代谢产生乳酸,导致细胞酸化,激活 $\text{Na}^+\text{-H}^+$ 泵,引起细胞内 Na^+ 增高,通过 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶, K^+ 置换掉 Na^+ ,使胞内 K^+ 增加,导致细胞高度极化,通过电压依赖通道抑制 Ca^{2+} 内流,减弱平滑肌收缩;第二条途径是:细胞内糖升高,导致 cGMP 增加,NO 合成增加。而胰岛素抵抗使胰岛素介导的糖摄取障碍,胰岛素不能发挥扩血管作用,故胰岛素抵抗易致冠状动脉痉挛,易引起冠状动脉事件。胰岛素抵抗引起的这种病理生理作用的机制推测可能与血浆 ACE 活性增加及缺失型 ACE 基因有关,即胰岛素抵抗与缺失型 ACE 基因之间可能存在协调作用参与冠心病发病机制,但本文结果显示陈旧性心肌梗死患者 ACE DD 与 DI、II 基因型间胰岛素抵抗水平无统计学差异,提示缺失型 ACE 基因与陈旧性心肌梗死患者胰岛素抵抗水平间无联系。

参考文献

- 1 Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*, 1996, **7**(4):217
- 2 Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*, 1992, **359**: 641
- 3 Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*, 1997, **20**:1 087
- 4 Rigat B, Hubert C, Corvol P, et al. PCR detection of human angiotensin-converting enzyme gene (DCPI, dipeptidyl carboxypeptidase I). *Nucleic Acid Res*, 1992, **20**(6): 1 433
- 5 Chen M, Breslow JL, Li W, et al. Transcriptional regulation of the ApoC III gene by insulin in diabetic mice: Correlation with changes in plasma triglyceride levels. *J Lipid Res*, 1994, **35**: 1 918
- 6 Ito Y, Azrolen N, O'connell A, et al. Hypertriglyceridemia as a result of human Apo C III gene expression in transgenic mice. *Science*, 1990, **249**: 790
- 7 Welin L, Enksson H, Larsson B, et al. Hyperinsulinemia is not a major coronary risk factors in elderly man: the study of men born in 1913. *Diabetologia*, 1992, **35**: 766
- 8 Krege JH, Moyer JS, Langenbach LL, et al. Angiotensin-converting enzyme gene and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**(7): 1 245
- 9 Hopkins PN, Hunt SC, Wu LL, et al. Hypertension, dyslipidemia and insulin resistance: links in a chain or spokes on a wheel? *Curr Opin Lipidol*, 1996, **7**(4): 241

(此文1998—11—18收到, 1999—02—15修回)

(此文编辑 文玉珊)