

结缔组织生长因子 rs9399005 单核苷酸多态性与冠心病的关系

黄 山¹, 张春阳², 刘志琴³

(1.贵州省临床检验中心,贵州省贵阳市 550002;2.河南省平顶山市第二人民医院,河南省平顶山市 467001;

3.贵州省人民医院心内科,贵州省贵阳市 550002)

[关键词] 结缔组织生长因子; 单核苷酸多态性; 冠心病

[摘要] **目的** 探讨结缔组织生长因子(CTGF)rs9399005 基因多态性与血清 CTGF 水平及冠心病的相关性。**方法** 纳入冠心病组 214 例和正常对照组 64 例,酶联免疫吸附法检测其血清 CTGF 水平。采用 Sanger 法分析 CTGF 基因 rs9399005 单核苷酸多态性(SNP)。比较两组基线临床资料、血清 CTGF 和基因型分布频率。非条件 Logistic 回归分析 CTGF rs9399005 SNP 与冠心病的遗传易感性,比较不同基因型 CTGF 水平。分析 CTGF 水平与冠状动脉病变支数、冠心病严重程度的关系。**结果** 两组年龄、吸烟、高血压、体质指数、高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A1、CTGF 差异有统计学意义($P<0.05$)。rs9399005 基因型 CC、CT、TT 及等位基因 C 和 T 在两组间的分布有统计学差异(χ^2 值分别为 12.935 和 17.148,均 $P<0.01$)。携带 CT 发生冠心病的危险性是 CC 的 1.134 倍,TT 是 CC 的 1.406 倍,T 等位基因是 C 等位基因的 1.327 倍。血清 CTGF 水平在各基因型间差异有统计学意义($F=3.284, P=0.034$)。各基因型间冠心病所累及的冠状动脉主要分支的差异有统计学意义($\chi^2=13.872, P=0.022$)。**结论** CTGF rs9399005 SNP 与冠心病的遗传易感性相关;等位基因 T 与冠心病严重程度、冠状动脉病变支数及血清 CTGF 水平相关。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Relation Between Connective Tissue Growth Factor rs9399005 Gene Single Nucleotide Polymorphism and Coronary Heart Disease

HUANG Shan¹, ZHANG Chun-Yang², and LIU Zhi-Qin³

(1.Clinical Laboratory Centre of Guizhou Province, Guiyang, Guizhou 550002, China; 2.The Second People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan, Henan 467001, China; 3.Department of Cardiology, People's Hospital of Guizhou Province, Guiyang, Guizhou 550002, China)

[KEY WORDS] Connective Tissue Growth Factor; Single Nucleotide Polymorphism; Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between connective tissue growth factor (CTGF) rs9399005 gene polymorphism and serum CTGF level, coronary heart disease (CHD). **Methods** The serum CTGF levels were detected by enzyme linked immunosorbent assay in 214 cases of CHD and 64 cases of normal control group. CTGF gene rs9399005 single nucleotide polymorphism (SNP) was analyzed by Sanger method. Baseline clinical data, serum CTGF and genotype distribution frequencies were compared between the two groups. CTGF rs9399005 SNP and genetic susceptibility to CHD were analyzed by non conditional Logistic regression, and CTGF levels of different genotypes were compared. The relationships between CTGF level and coronary artery lesions, CHD severity were analyzed. **Results** The age, smoking, hypertension, body mass index, high density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A1, CTGF difference were statistically significant between the two groups ($P<0.05$). The distribution of rs9399005 genotype CC, CT, TT, and allele C, T was statistically significant in the two groups (χ^2 was 12.935, 17.148 respectively, all $P<0.01$). The CHD risk of carrying CT was 1.134 times of CC, TT was 1.406 times of CC, T allele was 1.327 times of C allele. There was significant difference in serum CTGF level between different genotypes ($F=3.284, P=0.034$). There was significant

[收稿日期] 2016-01-29

[修回日期] 2016-06-30

[基金项目] 贵州省省长资金临床应用课题专项研究项目[黔省专合字(2012)117号]

[作者简介] 黄山,主任技师,主要从事检验医学方法学与临床应用研究,E-mail 为 huangshan263@sina.com。张春阳,硕士研究生,主要从事检验医学方法学与临床应用研究,E-mail 为 chunyangzhang1979@163.com。刘志琴,主任医师,主要从事心血管内科临床与科研工作,E-mail 为 lzq59119@sina.com。

difference in the main branche lesions of CHD among all genotypes ($\chi^2 = 13.872$, $P = 0.022$). **Conclusions** CTGF rs9399005 SNP is related to genetic susceptibility of CHD. T alleles is associated with the severity of CHD, coronary artery lesions and serum CTGF level.

近年来,冠心病的发病率和患者人数逐年递增,且发病趋势愈来愈年轻化^[1]。越来越多的医学研究证明,遗传因素特别是基因变异在冠心病的发生发展中占有重要的作用,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是指基因组中单个核苷酸替换而引起的基因变异,基因变异改变了基因原有的结构、转录活性、调控功能及基因功能,可能导致疾病的发生或加重。结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是一种富含半胱氨酸的分泌性多肽类、生物学功能广泛的细胞因子,其在动脉粥样硬化性疾病发生发展中的作用已被广泛证实^[2-4],先前的研究集中在 CTGF 的表达水平,对 CTGF 基因变异与冠心病的遗传易感性研究较少。因此本文拟采用高通量基因测序的方法探讨 CTGF 基因位点 rs9399005 SNP 与冠心病遗传易感性的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本文所入选研究对象均来自 2014 年 9 月至 2015 年 6 月在贵州省人民医院心内科序贯收治的首次行冠状动脉造影检查确诊的汉族成年冠心病患者,冠心病诊断符合人民卫生出版社出版的《内科学》(第 8 版)和中华医学会 2012 年冠状动脉粥样硬化性心脏病的诊断及分类诊断标准^[5]。共纳入冠心病患者 214 例作为冠心病组,其中稳定型心绞痛 152 人,不稳定型心绞痛 39 人,心肌梗死 23 人;将冠状动脉造影检查结果正常及体检健康的 64 位检查者列为正常对照组;两组研究对象均为无血

缘关系的贵州省内各市州的汉族人群。排除标准:先天性冠状动脉狭窄及畸形、先心病、心功能不全(左心室射血分数 $<30\%$)、自身免疫性疾病、出血性疾病、肾功能不全(血肌酐 $>180 \mu\text{mol/L}$ 和肾小球滤过率 $<90 \text{ mL/min}$)、肝功能不全(谷丙转氨酶、谷草转氨酶分别高于正常参考值上限 2 倍)、恶性肿瘤、糖尿病。采用问卷调查方式并结合病历资料收集所有研究对象的基线临床资料(年龄、性别、吸烟史、血压、体质指数等)。研究对象签署知情同意书;该研究得到了贵州省人民医院伦理委员会的批准。

1.2 研究方法

行冠状动脉造影检查术前,空腹采集肘静脉血,采用奥林巴斯 AU5400 自动生物化学分析仪(日本)及配套试剂检测相关生物化学指标。采用酶联免疫吸附法检测血清 CTGF,试剂盒购自上海生工公司。EDTA-K2 抗凝全血提取基因组 DNA,严格按照 TianGen 公司非离心柱型血液基因组 DNA 提取系统说明书操作,将提取的基因组 DNA 冻存于 -80°C 低温冰箱中待分析;引物由上海生工公司设计并合成,PCR 的上游引物为 5'-TGCCATCTGTTTGT-CATTGGT-3',下游引物为 5'-AGGCATACACACCA-CATTGAC-3';扩增目的基因片段长度 389 bp,PCR 反应体系为 25 μL ,95 $^\circ\text{C}$ 预变性 5 min,然后 94 $^\circ\text{C}$ 变性 30 s,60 $^\circ\text{C}$ 退火 30 s,72 $^\circ\text{C}$ 延伸 1 min,共 35 个循环,最后 72 $^\circ\text{C}$ 延伸 10 min。3%琼脂糖电泳验证扩增产物特异性。运用高通量测序技术检测基因序列,鉴定出 CC、CT、TT 三种基因型(图 1)。冠状动脉造影严格按照 Judkins 法手术操作规程执行,造影结果由 2 位临床经验丰富的主任医师共同分析诊断。

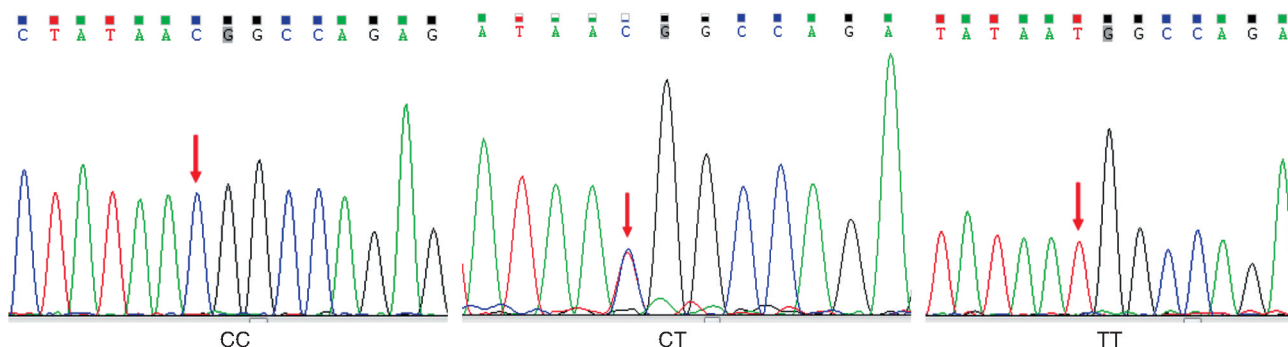


图 1. CTGF rs9399005 SNP 多态性位点的测序图 箭头所指为多态性位点。

Figure 1. Sequence diagram of CTGF rs9399005 SNP polymorphic loci

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0(IBM 版)软件进行统计学分析,所有连续计量资料进行正态性(偏度 Skewness 与峰度 Kurtosis)和方差齐性 Levene 检验,计量变量符合正态分布的以 $\bar{x}\pm s$ 表示;非正态计量变量以中位数(四分位间距)表示;分类或计数变量以百分数表示;依据检验结果分别适用 *t* 检验、单因素方差分析、卡方检验、Kruskal-Wallis 秩和检验;适合度 χ^2 检验多态位点的基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡,SNP 与冠心病的遗传易感性用非条件 Logistic 回归分析,关联程度用 OR 值及 95% CI 表示;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 CTGF 及一般临床资料比较

冠心病组、正常对照组在性别、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDLC)和载脂蛋白 B 水平比较,两组间差异无统计学意义($P>0.05$);在年龄、吸烟、高血压、体质指数、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDLC)、载脂蛋白 A1、CTGF 水平上比较,两组间差异有统计学意义($P<0.05$;表 1)。

表 1. 两组 CTGF 及一般临床资料比较
Table 1. Comparison of CTGF and general clinical data in the two groups

项 目	正常对照组 (<i>n</i> = 64)	冠心病组 (<i>n</i> = 214)	<i>t</i> 或 χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	64.7±5.3	66.8±9.2	2.978	0.029
男/女(例)	41/23	136/78	0.006	0.941
吸烟(是/否,例)	10/54	93/121	16.366	0.000
高血压(是/否,例)	20/44	90/124	3.407	0.042
体质指数(kg/m ²)	22.45±1.89	27.62±2.01	3.145	0.039
甘油三酯(mmol/L)	1.62±0.89	1.83±0.94	1.597	0.123
总胆固醇(mmol/L)	4.35±0.96	4.22±1.03	0.887	0.389
HDLC(mmol/L)	1.22±0.48	1.03±0.29	3.654	0.027
LDLC(mmol/L)	2.53±0.77	2.54±0.75	0.028	0.980
载脂蛋白 A1(mmol/L)	1.28±0.26	1.16±0.24	3.263	0.001
载脂蛋白 B(mmol/L)	0.90±0.24	0.87±0.25	1.037	0.300
CTGF(ng/L)	282.9 (207.6,418.1)	823.9 (682.3,1073.6)	11.539	0.001

2.2 CTGF rs9399005 基因型分布

经 Sanger 法测序 CTGF rs9399005 位点的 SNP 基因型见图 1;rs9399005 SNP 的基因型分布在一般

人群中的频率分别为:CC 52.4%、CT 39.7%、TT 7.9%,经适合度 χ^2 检验($\chi^2=2.259,P=0.271$)多态位点的基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡,纳入研究的人群样本具有群体代表性.rs9399005 基因型和等位基因在冠心病组和正常对照组的分布频率差异有统计学意义(表 2)。

表 2. 两组 CTGF rs9399005 基因型和等位基因频率分布(例)
Table 2. Frequency distribution of CTGF rs9399005 genotype and allele in the two groups (case)

项 目		正常对照组 (<i>n</i> = 64)	冠心病组 (<i>n</i> = 214)	χ^2	<i>P</i> 值
基因型	CC	51(79.7%)	119(55.6%)	12.935	0.003
	CT	9(14.1%)	79(36.9%)		
	TT	4(6.2%)	16(7.5%)		
	CT+TT	13(20.3%)	95(44.4%)		
等位基因	C	111(86.7%)	317(74.1%)	17.148	0.000
	T	17(13.3%)	111(25.6%)		

2.3 CTGF rs9399005 SNP 与冠心病遗传易感性的非条件 Logistic 回归分析

CTGF 基因 rs9399005 位点 SNP 与冠心病的遗传易感性用非条件 Logistic 回归分析,关联程度用 OR 值及 95%CI 表示,以野生型 CC 基因型为参照,等位基因 C 为参照.CTGF 基因位点 rs9399005 多态性是冠心病的危险易感因素,携带杂合突变型个体发生冠心病的危险性是野生型个体的 1.134 倍(95%CI:1.016~5.180, $P=0.024$),纯合突变型是野生型的 1.406 倍(95%CI:1.128~2.673, $P=0.009$),并且携带 T 等位基因发生冠心病的危险性是携带 C 等位基因的 1.327 倍(95%CI:1.078~3.104, $P=0.033$)。

血清 CTGF 水平在各基因型间差异有统计学意义($F=3.284,P=0.034$),并且从野生型到杂合型突变、纯合型突变逐步增高;各基因型间冠心病所累及的冠状动脉主要分支(左主干、前降支、回旋支和右冠状动脉)的差异也具有统计学意义($\chi^2=13.872,P=0.022$;表 3)。

2.4 CTGF 在冠心病不同亚组的单因素方差分析

根据冠状动脉狭窄所累及的主要分支(左主干、前降支、回旋支和右冠状动脉)支数将冠心病组分为 3 个亚组,多支病变组 CTGF 水平高于 1 支病变组和 2 支病变组,1 支病变组和 2 支病变组 CTGF 差异无统计学意义(表 4)。根据冠心病的严重程度

将冠心病组分为 3 个亚组:稳定型心绞痛组 152 例,不稳定型心绞痛组 39 例,心肌梗死组 23 例,CTGF 水平随着冠心病严重程度的加重而有逐步增高的

趋势,不稳定型心绞痛组、心肌梗死组 CTGF 均高于稳定型心绞痛组,而不稳定型心绞痛组和心肌梗死组 CTGF 差异无统计学意义(表 5)。

表 3. 冠心病组 rs9399005 不同基因型与 CTGF、冠状动脉狭窄的关系

Table 3. The relationship between different genotypes of rs9399005 and CTGF, coronary artery stenosis in patients with coronary heart disease

项 目	野生型 CC (n=119)	杂合型 CT (n=79)	纯合型 TT (n=16)	F 或 χ^2	P 值
CTGF (ng/L)	607.9 (395.1, 878.0)	689.6 (599.4, 1020.6) ^a	785.4 (615.9, 1139.9) ^{ab}	3.284	0.034
冠状动脉狭窄 (1 支/2 支/多支, 例)	36/43/40	21/34/24	4/6/6	13.872	0.022

a 为 $P<0.05$,与野生型 CC 比较;b 为 $P<0.05$,与杂合型 CT 比较。

表 4. 不同冠状动脉病变支数组 CTGF 水平比较

Table 4. Comparison of CTGF levels in different coronary artery lesions groups

分 组	CTGF (ng/L)
正常对照组 (n=64)	282.9 (207.6, 418.1)
1 支病变组 (n=61)	719.3 (575.2, 885.4) ^a
2 支病变组 (n=83)	789.9 (651.9, 1039.5) ^a
多支病变组 (n=70)	1016.1 (807.7, 1227.8) ^{ab}

$F=49.240, P=0.001$ 。a 为 $P<0.05$,与正常对照组比较;b 为 $P<0.05$,与 1 支病变组、2 支病变组比较。

表 5. 不同冠心病严重程度组 CTGF 水平比较

Table 5. Comparison of CTGF levels in different coronary heart disease severities groups

分 组	CTGF (ng/L)
正常对照组 (n=64)	282.9 (207.6, 418.1)
稳定型心绞痛组 (n=152)	812.7 (689.7, 1017.8) ^a
不稳定型心绞痛组 (n=39)	984.5 (766.9, 1177.9) ^{ab}
心肌梗死组 (n=23)	1009.7 (967.2, 1248.4) ^{ab}

$F=28.347, P=0.007$ 。a 为 $P<0.05$,与正常对照组比较;b 为 $P<0.05$,与稳定型心绞痛组比较。

3 讨 论

人 CTGF 基因位于染色体 6q 23.1 区,其基因长度约为 3 kb,含有 5 个大小相对恒定的外显子和 4 个大小不定的内含子,这 5 个外显子分别编码 CTGF 的分泌信号肽和 4 个功能相关片段。研究证实 CTGF 生物学作用广泛,在促进血管平滑肌细胞增殖、迁移和细胞外基质沉积中发挥重要作用,并且是细胞信号调控中的重要节点细胞因子,在细胞生长分化、氧化应激、炎症反应等调控通路中发挥重要作用,从而影响冠状动脉粥样硬化及冠心病的发生发展^[6-9]。

本文研究结果显示冠心病组年龄、吸烟、高血压、体质指数和血清 CTGF 水平明显高于正常对照组, HDLC 和载脂蛋白 A1 则显著低于正常对照组,并且血清 CTGF 水平随着冠心病严重程度的加重而有逐步增高的趋势,不稳定型心绞痛组和心肌梗死组 CTGF 水平均高于稳定型心绞痛组,这提示我们血清 CTGF 水平可作为评估冠心病危险分层和辅助诊断的血清标志物;这与前人的研究^[7,9-10]相符合。

基因变异改变了基因原有的结构、转录活性、调控功能及基因功能,可能导致疾病的易感性增加或病情加重,因此对基因变异的研究特别是 SNP 的研究在现代医学研究中占有举足轻重的地位;大量的研究^[11-13]证明 SNP 与疾病的易感性密切相关。本文将 CTGF 基因下游调控序列 rs9399005 SNP 作为研究目标,探查 rs9399005 SNP 与冠心病遗传易感性的相关性,我们对所有纳入研究的 278 份标本的 DNA 扩增产物进行高通量测序,rs9399005 多态位点的基因型分布在对照人群中的频率分别为 CC 52.4%、CT 39.7%、TT 7.9%,经适合度检验多态位点的基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡,纳入研究的人群样本具有代表性。rs9399005 基因型和等位基因在冠心病组和正常对照组的分布频率差异有统计学意义($P<0.01$)。rs9399005 基因多态性与冠状动脉狭窄易感性相关,CTGF 基因位点 rs9399005 多态性是冠状动脉狭窄的危险因素,携带杂合突变型个体发生冠状动脉粥样硬化性狭窄的危险性是野生型个体的 1.134 倍,纯合突变型是野生型的 1.406 倍,并且携带 T 等位基因发生冠状动脉粥样硬化性狭窄的危险性是携带 C 等位基因的 1.327 倍。在公开发表的相关文献中有关 CTGF 基因 rs9399005 多态性与冠心病遗传易感性的相关性研究报道较少,但是我们仍可以从 rs9399005 多态性与其他疾病或 CTGF 基因其他位点多态性与疾病易

感性研究中获取有益的提示。由于 SNP 研究的影响因素特别复杂,涉及种族、地域、生活习惯等众多因素的影响,众多的关于 CTGF SNP 的研究结论众说纷纭,甚至得出相互矛盾的结果。CTGF 作为生物学功能多样化的细胞因子在纤维化疾病进程中发挥着重要的作用,同样由 CTGF 影响的纤维化疾病 rs9399005 多态性可能发挥不同的调控机制,Kovalenko 等^[14]通过研究 rs9399005 多态性在乙醇诱导的肝细胞性纤维化中的作用机制,认为其多态性与酒精性肝纤维化无关;而 Jin 等^[15]认为它与系统性硬化病显著相关;Mason^[16]也认为 CTGF 基因 rs9399005 多态性可导致血清水平的差异,在肾脏纤维化进程中是一个有害且发挥多种生物学活性的细胞因子。本研究结果显示,CTGF 基因 rs9399005 多态性各基因型表达水平有统计学意义,血清 CTGF 水平从野生型(CC)、杂合型突变(CT)到纯合型突变(TT)逐步增高,各基因型间冠状动脉狭窄所累及的冠状动脉主要分支的支数也具有统计学意义。Granel 等^[17]报道,在系统性硬化病 CTGF 基因 rs9399005 多态性 T 等位基因频率明显低于健康对照组,认为与 T 等位基因增加 mRNA 稳定性,提高了 mRNA 翻译效率相关。而 CTGF 基因 rs9402373 和 rs12526196 多态性与血吸虫感染致肝纤维化严重程度相关,其可能机制与核因子结合蛋白结合改变转录活性或者增加 mRNA 的稳定性有关^[13]。smad1 交互蛋白通过与 CTGF 启动子区-20 位点结合,继而调控 CTGF 的基因转录活性,在 1 型糖尿病 GG 基因型有较高的尿白蛋白排泄率,更容易和迅速发展为糖尿病肾病,这可能是 GG 基因型降低了 smad1 基因转录抑制作用,使 mRNA 转录活性增加或稳定性(抵御 RNA 降解的活性)增强。转化生长因子 $\beta 1$ 是 CTGF 的上游信号转导因子,通过腺病毒 smad1-siRNA 质粒转染人血管内皮细胞,诱导荧光素酶活性,检验 CTGF-20 位点 G 等位基因的酶活性是 C 等位基因酶活性的 2.63 倍^[12]。这些研究结果部分解开了 CTGF 基因同样位点多态性在不同疾病类型中转录活性的不同,或者同一疾病不同基因位点多态性与疾病易感性存在差异。基因调控是一系列细胞因子和基因共同作用的复杂的生理病理过程,基因多态性是其中重要的因素。

总之,本文通过对 CTGF 基因下游调控序列位点 rs9399005 与冠心病遗传易感性的相关性研究,证实 rs9399005 多态性与冠心病的遗传易感性相关,rs9399005 等位基因 T 与冠心病严重程度、冠心病冠状动脉累及支数及血清 CTGF 表达水平相关;

CTGF 基因 rs9399005 多态性可作为冠心病的风险因子预测冠心病易感性。对于 CTGF 在冠心病中的临床应用价值和分子机制,尚需更广泛和深入的研究加以阐述。

[参考文献]

- [1] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistic-2014 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2014, 129(3): e282-e292.
- [2] Huang J, Huang H, Wu M, et al. Connective tissue growth factor induces osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells through ERK signaling[J]. Int J Mol Med, 2013, 32(2): 423-429.
- [3] Markella Ponticos. Connective tissue growth factor (CCN2) in blood vessels[J]. Vascul Pharmacol, 2013, 58(1): 189-193.
- [4] 高登峰, 牛小麟, 郝广华, 等. PPAR γ 激活对血管平滑肌细胞外基质释放及结缔组织生长因子表达的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2012, 33(1): 5-10.
- [5] 韩雅玲. 2012 长安国际心血管病论坛: 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本)[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(4): 252-254.
- [6] Ko WC, Chen BC, Hsu MJ, et al. Thrombin induced connective tissue growth factor expression in rat vascular smooth muscle cells via the PAR-1/JNK/AP-1 pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2012, 33(1): 49-56.
- [7] 李 玉. TGF- $\beta 1$ 和 CTGF 与急性冠状动脉综合征危险度分层的关系[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2014, 2(6): 23-25.
- [8] Jugdutt BI, Dhalla NS. Cardiac remodeling: Molecular mechanisms[M]. New York: Springer, 2013; 525-545.
- [9] Tai G, Fu L, Wang Y, et al. Research progress on the association between connective tissue growth factor and ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2014, 42(5): 447-448.
- [10] 胡鸣颖, 施育平, 徐 耕, 等. 中青年冠脉严重狭窄分布特点与风险因子的相关性[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(10): 1 850-853.
- [11] Nan H, Morikawa T, Suuriniemi M, et al. Aspirin use, 8q24 single nucleotide polymorphism rs6983267, and colorectal cancer according to CTNNB1 alterations[J]. J Natl Cancer, 2013, 105(24): 1 852-861.
- [12] Wang B, Carter RE, Jaffa MA, et al. DCCT/EDIC study group: Genetic variant in the promoter of connective tissue growth factor gene confers susceptibility to nephropathy in type 1 diabetes[J]. J Med Genet, 2010, 47(6): 391-397.
- [13] Dessein A, Chevillard C, Arnaud V, et al. Variants of CTGF are associated with hepatic fibrosis in Chinese, Sudanese, and Brazilians infected with schistosomes[J]. J Exp Med, 2009, 206(11): 2 321-328.
- [14] Kovalenko E, Tacke F, Gressner OA, et al. Validation of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) and its gene polymorphisms as noninvasive biomarkers for the assessment of liver fibrosis[J]. J Viral Hepat, 2009, 16(9): 612-620.
- [15] Jin JX, Chou C, Lima M, et al. Systemic sclerosis is a complex disease associated mainly with immune regulatory and inflammatory genes[J]. Open Rheumatol J, 2014, 8(1): 29-42.
- [16] Mason RM. Fell-Muir lecture: Connective tissue growth factor (CCN2)--a pernicious and pleiotropic player in the development of kidney fibrosis[J]. Int J Exp Pathol, 2013, 94(1): 1-16.
- [17] Granel B, Argiro L, Hachulla E, et al. Association between a CTGF gene polymorphism and systemic sclerosis in a French population[J]. J Rheumatol, 2010, 37(2): 351-358.

(此文编辑 曾学清)