

eNOS 基因 894G/T 多态性与心肌梗死的相关性研究*

许中兴¹, 李国庆² (1. 新疆石河子大学医学院, 新疆石河子 832003; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院 心内科, 新疆乌鲁木齐 830001)

【摘要】目的 研究内皮型一氧化氮合酶(eNOS)基因 894G/T 多态性与新疆维吾尔族人群心肌梗死的相关性。**方法** 选取新疆维吾尔族心肌梗死患者 191 例和 165 例对照者, 采用 Taqman 实时荧光定量聚合酶链反应检测 eNOS 基因 894G/T 多态性, 分析 894G/T 多态性与新疆维吾尔族人群心肌梗死的关系。**结果** 维吾尔族心肌梗死组及对照组的等位基因频率及各基因型均未发现差异有统计学意义($P>0.05$)。**结论** eNOS 基因 894G/T 多态性与新疆维吾尔族人群心肌梗死可能无相关性。

【关键词】 心肌梗死; 内皮型一氧化氮合酶; 基因; 多态性

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.18.009 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)18-2372-02

Association analysis between eNOS gene 894G/T polymorphism and myocardial infarction* XU Zhong-xing¹, LI Guo-qing² (1. Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832003, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China)

【Abstract】Objective To assess the association between endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene 894G/T polymorphism and myocardial infarction (MI) in Xinjiang Uygur. **Methods** 191 MI patients and 165 controls from Uygur population were enrolled and analyzed for eNOS gene 894G/T variants by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction with Taqman probe. **Results** There were no significant differences in the frequencies of various genotypes and alleles between MI cases and controls of Uygur ($P>0.05$). **Conclusion** The eNOS gene 894G/T polymorphism might be not associated with MI in Xinjiang Uygur.

【Key words】 myocardial infarction; endothelial nitric oxide synthase; gene; polymorphism

心肌梗死(MI)指冠状动脉血供急剧减少或中断导致的心肌细胞缺血死亡, 是冠心病的严重临床类型, 是由遗传因素和环境因素共同作用的复杂疾病。近年来国内外针对其遗传因素的研究较多, 其中包括对内皮型一氧化氮合酶(eNOS)基因的研究。本研究选取新疆维吾尔族人群作为研究对象, 探讨 eNOS 基因 894G/T 多态性与 MI 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011~2012 年在新疆维吾尔自治区人民医院心内科住院的维吾尔族 MI 患者 191 例为病例组, 均由心电图、心肌酶、心肌蛋白及冠状动脉造影检查确诊; 选择同期因胸闷、胸痛待查收入心内科而行冠状动脉造影检查正常的维吾尔族患者 165 例作为对照组, 两组年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$)。入选对象均排除肿瘤、自身免疫性疾病、血液系统疾病等对实验有影响者。每个受试者均测量身高、体质量, 计算体质量指数, 抽取空腹静脉血测定血糖、血脂、脂蛋白等, 记录吸烟史、高血压史、糖尿病史、血脂异常史等数据。

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取 采用酚-氯仿法提取外周血白细胞 DNA。**1.2.2 Taqman 实时荧光定量聚合酶链反应(Real-Time PCR)** 使用美国应用生物系统公司(ABI 公司)生产的 7900HT Fast Real-Time PCR 仪及 SDS 2.4 软件进行操作。反应体系 10 μ L: 模板 1 μ L(含基因组 DNA 100 ng), 引物/探针混合液 0.25 μ L, Taqman Universal Master Mix II 5 μ L, 灭菌去离子水 3.75 μ L。反应条件: 50 $^{\circ}$ C 2 min, 95 $^{\circ}$ C 10 min 预

变性, 95 $^{\circ}$ C 15 s, 60 $^{\circ}$ C 1 min(40 个循环)。SNP Genotyping Assay 试剂盒(含引物和探针)及 Taqman Universal Master Mix II 试剂盒均购自 ABI 公司。

1.3 统计学方法 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验和方差分析; 计数资料采用 χ^2 检验。Hardy-Weinberg 平衡检验分析样本群体代表性。使用 Logistic 回归分析判断基因型及等位基因频率对发病危险度的影响。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MI 组和对照组的 MI 相关危险因素比较 MI 组及对照组 MI 危险因素比较见表 1。MI 组和对照组除了糖尿病史差异有统计学意义外($P<0.01$), 年龄、性别、体质量指数、吸烟史、高血压史、血脂异常史等差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 MI 组及对照组的 MI 危险因素比较

危险因素指标	MI 组	对照组	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	56.2 \pm 10.1	54.5 \pm 9.3	0.112
男性[n(%)]	165(86.4)	132(80.0)	0.106
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	27.9 \pm 3.3	27.4 \pm 3.8	0.482
吸烟史[n(%)]	93(48.7)	89(53.9)	0.323
高血压史[n(%)]	74(38.7)	70(42.4)	0.480
糖尿病史[n(%)]	59(30.9)	21(12.7)	<0.010
血脂异常史[n(%)]	120(62.8)	91(55.2)	0.142

2.2 MI 组和对照组基因分型结果比较 经检验, eNOS 基因

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2013211A108)。

894G/T 多态性位点的基因型及等位基因频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ($P > 0.05$), 具有群体代表性。MI 组和对照组基因分型结果见表 2。894G/T 位点的基因型及等位基因频率分布在 MI 组和对照组之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 MI 组和对照组基因分型结果[n(%)]

组别	n	基因型			等位基因	
		GG	GT	TT	G	T
MI 组	191	146(76.4)	42(22.0)	3(1.6)	334(87.4)	48(12.6)
对照组	165	119(72.1)	42(25.5)	4(2.4)	280(84.8)	50(15.2)
P		0.606			0.318	

2.3 Logistic 回归分析 在经 Logistic 回归校正表 1 中 MI 相关危险指标后, 突变型 TT、GT+TT 基因型仍均未发现与 MI 有相关性 ($P > 0.05$)。

3 讨 论

eNOS 由 eNOS 基因编码生成, 是心血管系统中合成一氧化氮(NO)的主要酶, 在冠心病和 MI 的发病中具有重要作用。894G/T 位点位于 eNOS 基因第 7 外显子区, 该位点变异可使 eNOS 第 298 位的谷氨酸被天冬氨酸取代, 导致 eNOS 构象改变而活性降低, NO 生成减少而易致冠心病及 MI^[1]。

本研究未发现 894G/T 多态性与维吾尔族人群 MI 发病有明显相关性。在欧美地区, Hingorani 等^[2]对英国白种人冠心病及 MI 患者进行的病例对照研究, 认为该位点突变是冠心病及 MI 的危险因素; Lamblin 等^[3]、Colombo 等^[4]、Zhang 等^[5]、Rossi 等^[6]分别对法国、意大利、美国及高加索地区人群进行的病例对照研究也发现该相关性。而 Andrikopoulos 等^[7]对希腊人群、Dosenko 等^[8]对乌克兰人群及 Poirier 等^[9]对法国、北爱尔兰人群的研究却未发现该相关性。在亚洲, Shimasaki 等^[10]对日本人群中 285 例 MI 患者和 607 例健康者的研究发现, MI 组的 894G/T 突变率显著高于对照组, 并认为这与 894G/T 突变引起 NO 缺乏, 进而导致动脉粥样硬化和血栓形成有关。Angeline 等^[11]对韩国人群, 齐霁等^[12]、张爱元等^[13]对汉族人群的研究, 均认为该位点突变者易发生 MI; 而崔勤涛等^[14]对汉族冠心病患者的研究未发现该相关性。以上研究结果的差异, 可能与不同民族的遗传结构差异等有关。本研究的样本量较小、基因位点单一, MI 作为受遗传与环境共同影响的复杂疾病, 还需大样本、多基因的流行病学研究后加以进一步证实。

参考文献

[1] Casas JP, Cavalleri GL, Bautista LE, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review[J]. Am J Epidemiol, 2006, 164(10):921-935.
 [2] Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J, et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298->Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK[J]. Circulation, 1999, 100(14):1515-1520.
 [3] Lamblin N, Cuilleret FJ, Helbecque N, et al. A common

variant of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is associated with collateral development in patients with chronic coronary occlusions[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2005, 5(1):27.
 [4] Colombo MG, Paradossi U, Andreassi MG, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease[J]. Clin Chem, 2003, 49(3):389-395.
 [5] Zhang C, Lopez-Ridaura R, Hunter DJ, et al. Common variants of the endothelial nitric oxide synthase gene and the risk of coronary heart disease among U. S. diabetic men [J]. Diabetes, 2006, 55(7):2140-2147.
 [6] Rossi GP, Cesari M, Zanchetta M, et al. The T-786C endothelial nitric oxide synthase genotype is a novel risk factor for coronary artery disease in Caucasian patients of the GENICA study[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(6):930-937.
 [7] Andrikopoulos GK, Grammatopoulos DK, Tzeis SE, et al. Association of the 894G>T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with risk of acute myocardial infarction[J]. BMC Med Genet, 2008, 9(4):43.
 [8] Dosenko VE, Zagoriy VY, Lutay YM, et al. Allelic polymorphism in the promoter (T->C), but not in exon 7 (G->T) or the variable number tandem repeat in intron 4, of the endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with acute coronary syndrome in the Ukrainian population[J]. Exp Clin Cardiol, 2006, 11(1):11-13.
 [9] Poirier O, Mao C, Mallet C, et al. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene - no consistent association with myocardial infarction in the ECTIM study [J]. Eur J Clin Invest, 1999, 29(4):284-290.
 [10] Shimasaki Y, Yasue H, Yoshimura M, et al. Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31(7):1506-1510.
 [11] Angeline T, Krithiga HR, Wisabe C, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism G894T and acute myocardial infarction[J]. Hypertension, 1998, 32(3):521-526.
 [12] 齐霁, 马跃, 李敏, 等. 内皮型一氧化氮合酶基因多态性与急性心肌梗死的相关性探讨[J]. 中国实用内科杂志, 2003, 23(8):470-472.
 [13] 张爱元, 季祥武, 黄静, 等. 内皮型一氧化氮合酶基因 G894T 多态性与心肌梗死的相关性[J]. 中国心血管病研究杂志, 2007, 5(1):10-12.
 [14] 崔勤涛, 韩培立, 付庆林, 等. 内皮型一氧化氮合酶基因多态性与冠心病的关联研究[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(1):46-51.