



投稿



查稿



网上商城



考试



期刊



视频

## 专科文献

在线投稿 | 稿件查询 | 期刊阅读

搜索: 请输入您想要的信息 | 搜索 | 高级搜索

您当前位置: 首页 >> 专科文献 >> 心血管科

### 心血管科

#### HO 1基因启动子(GT)n多态性对冠脉粥样硬化的影响

发表时间: 2011-11-25 9:08:24 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 张英,杨志惠,林燕,黄维义 作者单位: 泸州医学院病生教研室, 四川 泸州 646000

**【摘要】**目的探讨血红素氧合酶 1(HO 1)基因启动子(GT)n多态性对冠心病患者冠脉粥样硬化病变程度及病变稳定性的影响。方法 通过冠脉造影选择冠心病患者126例,采用Gensini评分系统对冠脉病变进行评分,提取外周静脉血DNA,PCR法扩增含HO 1基因启动子(GT)n的片段,采用测序加聚丙烯酰胺凝胶电泳法确定HO 1基因启动子(GT)n,同时检测血hs CRP、IL 6、MMP9的浓度。结果 短(GT)n携带者较非短(GT)n携带者冠脉病变评分、ACS发生比例及血hs CRP、IL 6、MMP6浓度均明显降低。结论 HO 1基因启动子(GT)n多态性对冠脉粥样硬化病变有明显影响,短(GT)n基因型能减轻冠脉粥样硬化病变程度,并可能通过抗炎机制保持病变稳定。

**【关键词】** 血红素氧合酶 1,基因多态性,冠心病,动脉粥样硬化

**【Abstract】** Objective To explore the effects of heme oxygenase 1 (HO 1) gene promoter (GT)n polymorphism on the severity and stability of coronary atherosclerosis in patients with coronary heart disease (CHD). Methods 126 patients with CHD by coronary angiography were selected. The severity of coronary artery disease (CAD) was defined by Gensini score system. DNA was abstracted from peripheral venous blood and HO 1 gene promoter (GT)n fragment was augmented by PCR. Sequencing added polyacrylamide gel electrophoresis was used to define HO 1 gene promoter (GT)n. The content of highly sensitive C reactive protein (hs CRP), interleukin 6 (IL 6) and matrix metalloproteinase 9 (MMP 9) were also detected. Results Compared with non short (GT)n genotype carriers, the carriers with short (GT)n genotype had significantly lower Gensini score, less proportion of acute coronary syndrome and lower concentration of hs CRP, IL 6 and MMP 9 (all P<0.05). Conclusions HO 1 gene promoter (GT)n polymorphism has obvious effect on CAD. Short (GT)n genotype can alleviate the atherosclerosis severity and increase the stability of CAD by anti-inflammatory.

**【Key words】** Heme oxygenase; Gene polymorphism; Coronary heart disease; Atherosclerosis

由动脉粥样硬化(AS)导致的冠心病是当前危害人类健康的首要疾病,已知氧化应激介导的血管内皮损伤和LDL氧化修饰是AS斑块形成、发展及斑块破裂的中心环节。因此,抗氧化已逐渐成为抑制AS的新靶点(1)。血红素氧合酶 1(HO 1)是存在于细胞微粒体中的一种重要内源性抗氧化酶,近年被证实具有抗AS作用(2)。有研究认为,HO 1基因启动子5'端存在着一个由GT二核苷酸重复序列构成的(GT)n微卫星结构,人类的(GT)n具有高度多态性,(GT)n长度直接决定了HO 1基因转录与表达水平,从而影响到HO 1的抗氧化应激能力(3)。然而,(GT)n多态性是否也影响人类冠脉粥样硬化病变的严重程度和病变的稳定性值得研究,但迄今却少见有关的研究报道。本文拟探讨HO 1基因启动子(GT)n多态性对冠心病患者冠脉粥样硬化病变的影响并初步阐明相关的作用机制,以期对冠心病的有效防治提供依据。

**特色服务**  
Serves

- 在线投稿 | 投稿指南
- 绿色通道 | 特色专区
- 服务流程 | 常见问题
- 编辑中心 | 期刊阅读

**期刊约稿**

- 中国社区医师
- 医学信息
- 吉林医学
- 按摩与康复医学
- 临床合理用药杂志

**推荐期刊**

吉林医学

吉林医学  
JILIN YIXUE  
2011年11月 第31卷 第20期

- 期刊介绍
- 在线阅读
- 在线订阅
- 在线投稿

**论文修改实例**

## 1 对象与方法

## 1.1 对象

选择行冠脉造影确诊的冠心病患者126例,男87例,女39例,年龄38~84(62.3±6.4)岁。稳定型心绞痛59例,急性冠脉综合征67例。入选者均已除外感染、近期应用抗炎与抗氧化药物、肝肾等重要器官功能障碍。

## 1.2 冠脉病变评分

采用Philips Intergrity V5000数字减影血管造影机的图像分析系统定量评价冠脉狭窄程度,再用Gensini评分系统进行定量评分。评分标准:①根据冠状动脉狭窄程度确定基本分值:冠状动脉狭窄<25%、25%~<50%、50%~<75%、75%~<90%、90%~99%、100%的分值分别是1、2、4、8、16、32分;②根据冠状动脉病变部位确定评分系数:左冠状动脉主干为5;前降支近段及回旋支近段分别为2.5;前降支中段为1.5;第二对角支及左室后侧支分别为0.5;其他各支均为1.0。每支病变冠脉的评分为其狭窄程度所获基本分值乘以该病变部位的系数,患者冠脉病变的最终评分应为各病变支的评分之和。

1.3 DNA提取与HO<sub>1</sub>基因启动子(GT)<sub>n</sub>基因型的确定

抽取入选者清晨空腹静脉血5 ml, EDTA抗凝,采用华舜生物工程有限公司人血基因组抽提试剂盒,按说明书操作提取基因组DNA。PCR法扩增HO<sub>1</sub>基因启动子5'端含(GT)<sub>n</sub>的片段。引物由Invitrogen公司合成,上游为5' AGAGCCTGCAGCTTCTCAGA 3';下游为5' ACAAGCTCGCCATAGGAC 3',扩增片段大小为67 bp+(GT)<sub>n</sub>。PCR反应体积为25 μl,含上下游引物(10 μmol/L)各1 μl,模板DNA15 ng, 2×Taq PCR MasterMix溶液(北京天为时代科技有限公司生产)12.5 μl,反应程序为94℃ 30 s, 57℃ 30 s, 72℃ 30 s,共循环30次。先任取部分病例PCR产物各2 μl上样于6%聚丙烯酰胺凝胶上(19:1),600 V电泳2 h,以PUC 18DNA/MSP1为Marker,将110~147 bp间不同大小的DNA条带切下、回收,以其为模板再次PCR扩增,将产物送invitrogen公司经TA克隆并测序,从中筛选到GT重复数分别为30、24、16等不同大小的等位基因片段,再将其混合作为marker,对各病例的PCR产物行聚丙烯酰胺凝胶电泳,每例均出现GT重复数不同的两条等位基因条带。按GT重复数≥30、25~29、≤24分别定为长(L)、中(M)、短(S),患者凡含至少一条S等位基因者均称为短(GT)<sub>n</sub>基因型(包括S/S、S/M、S/L),未含S等位基因者均称为非短(GT)<sub>n</sub>基因型(包括L/L、L/M、M/M)。

## 1.4 检测指标

抽取清晨空腹静脉血3 ml,离心分离出上清液,-70℃保存。按说明书采用免疫比浊法检测高敏C反应蛋白(hs CRP)(试剂盒购于Orin Diagnostics公司),采用ETISA法检测白介素-6(IL-6)和基质金属蛋白酶-9(MMP9)(试剂盒购于美国R&D systems公司)

## 1.5 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验。计数资料采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

2.1 HO<sub>1</sub>基因启动子(GT)<sub>n</sub>测序和电泳结果2.2 (GT)<sub>n</sub>基因型对患者冠脉病变评分的影响

短(GT)<sub>n</sub>基因型者(47例)冠脉病变评分较非短(GT)<sub>n</sub>基因型者(79例)明显降低(39.6±14.5 vs 27.9±11.8, P<0.01)

2.3 (GT)<sub>n</sub>基因型对冠脉病变稳定性的影响

短(GT)<sub>n</sub>基因型冠心病患者中ACS19例,而非短(GT)<sub>n</sub>基因型冠心病患者中ACS48例,短(GT)<sub>n</sub>基因型冠心病患者发生ACS的比例较非短(GT)<sub>n</sub>基因型患者显著降低(P<0.05)。

2.4 (GT)<sub>n</sub>基因型对血浆各生化指标的影响

短(GT)<sub>n</sub>基因型患者血浆IL-6、hs CRP及MMP9浓度均较非短(GT)<sub>n</sub>基因型患者明显升高。

## 3 讨论

冠心病是典型的多因素疾病,由外界促AS因素增强和内源性抗AS能力减弱共同作用的结果。研究显示,高血压、糖尿病、吸烟等众多危险因素都能通过促进炎症和氧化应激机制致病,而存在于体内的多种抗氧化体系则构成了内源性保护屏障,其功能与活性决定了个体对AS的易感性(4,5)。HO<sub>1</sub>是近年倍受重视的一种细胞内可诱导的抗氧化酶,能催化游离血红素分解生成胆红素、CO等重要产物,HO<sub>1</sub>/胆红素/CO组成的系统能发挥强大的抗炎、抗氧化、抑制血管平滑肌细胞增殖等作用。业已证明,诱导HO<sub>1</sub>高表达具有显著抗AS效果(2,6)。取自人体AS斑块的标本中也发现存在HO<sub>1</sub>适应性过度表达,而先天缺乏HO<sub>1</sub>基因的患儿表现出严重炎症,广泛AS病变,显示HO<sub>1</sub>在人体中也起着极重要的抗AS作用(7,8)。然而,人HO<sub>1</sub>基因启动子内存在着由GT二核苷酸重复序列组成的(GT)<sub>n</sub>微卫星结构,该(GT)<sub>n</sub>具有高度多态性,其GT重复数在12~40次不

等。实验证明,GT重复数 $\leq 24$ 则HO-1基因转录活性高,而GT重复数 $\geq 30$ 则HO-1基因转录活性显著降低(3)。因此,理论上(GT) $n$ 多态性影响着人体内HO-1系统的活性和抗AS的能力。本研究显示,短(GT) $n$ 基因型患者冠脉病变评分明显降低,表明短(GT) $n$ 基因型具有抑制冠脉粥样硬化病变的作用。这与Brydun等(9)的报道是一致的。

已知炎症反应是引起AS斑块不稳定的关键因素,巨噬细胞则是不稳定斑块内的主要炎性细胞,能大量分泌IL-6等炎性因子和MMP9等金属蛋白酶。此外IL-6还能刺激肝脏合成C反应蛋白,IL-6、C反应蛋白是最重要的炎性标志物。MMP9则是明胶酶的一种,能降解细胞外基质,促使斑块破裂。研究表明,血浆IL-6、hs-CRP、MMP9浓度能间接反映粥样斑块内的炎症程度和斑块的稳定性,其水平明显升高见于急性冠脉综合征患者,与急性心血管事件密切相关(10,11)。本研究显示,短(GT) $n$ 基因型患者血浆炎性标志物明显降低,其急性冠脉综合征发生的比例也显著减少。可能是短(GT) $n$ 使HO-1基因转录与表达水平高,产生了更有效抑制炎症、稳定粥样斑块的作用。

总之,本文发现HO-1基因启动子(GT) $n$ 多态性对冠脉粥样硬化病变程度和病变的稳定性均有明显影响,短(GT) $n$ 有助于减轻冠脉粥样硬化病变程度和保持病变稳定,这为今后采用基因调控手段防治冠心病提供了靶点。

#### 【参考文献】

- 1 Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis (J). Am J Cardiol, 2003;91:7-11.
- 2 Hoekstra KA, Godin DV, Cheng KM. Protective role of heme oxygenase in the vessel wall during atherogenesis (J). Biochem Cell Biol, 2004;82:351-9.
- 3 Yamada N, Yamaya M, Okinaga S, et al. Microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to emphysema (J). Am J Hum Genet, 2000;66:187-95.
- 4 Vassalle C, Petrozzi L, Botto N, et al. Oxidative stress and its association with coronary artery disease and different atherogenic risk factors (J). J Intern Med, 2004;256:308-15.
- 5 Madamanchi NR, Tchivilev I, Runge M. Genetic markers of oxidative stress and coronary atherosclerosis (J). Curr Atheroscler Rep, 2006;8:177-83.
- 6 Morita T. Heme oxygenase and atherosclerosis (J). Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005;25:1786-95.
- 7 Ameriso SF, Villamil AR, Zedda C, et al. Heme oxygenase-1 is expressed in carotid atherosclerotic plaques infected by Helicobacter pylori and is more prevalent in asymptomatic subjects (J). Stroke, 2005;36:1896-900.
- 8 Kawashima A, Oda Y, Yachie A, et al. Heme oxygenase-1 deficiency: the first autopsy case (J). Hum Pathol, 2002;33:125-30.
- 9 Brydun A, Watari Y, Yamamoto Y, et al. Reduced expression of heme oxygenase-1 in patients with coronary atherosclerosis (J). Hypertens Res, 2007;30:341-8.
- 10 Plutsky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes (J). Am J Cardiol, 2001;88:10k-5.
- 11 Trepels T, Zeiher AM, Fichtlscherer S, et al. Acute coronary syndrome and inflammation. Biomarkers for diagnostics and risk stratification (J). Herz, 2004;29:769-76.

#### 最热点



考试宝典-高分练兵场



揭秘论文“低价”根源



医学编辑中心



邮箱投稿视频教程

#### 相关文章

▶ HO-1基因启动子(GT) $n$ 多态性对冠脉粥样硬化的影响

2011-11-25

评论内容

请文明上网，文明评论。

[发表评论](#) [重置](#)

[▲ 上一页](#)

当前第1页，共1页

[▼ 下一页](#)



[关于我们](#) | [合作伙伴](#) | [特色服务](#) | [客户留言](#) | [免责声明](#) | [学术团队](#) | [学术动态](#) | [项目合作](#) | [招贤纳士](#) | [联系方式](#)

电话: 400-6089-123 029-68590970 68590971 68590972 68590973 传真: 029-68590977

服务邮箱: vip@yixue360.com QQ: 1254635326 (修稿) QQ: 545493140 (项目合作)

Copyright @ 2007 - 2012 www.yixue360.com , All Rights Reserved 陕ICP备:08003669号

