

· 论著摘要 ·

基质裂解素基因启动子 5A/6A 多态与急性心肌梗死的关系

杨荣丽 唐立明 李兵兵

血栓斑块破裂是急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 的一个重要的致病因素。尽管血栓斑块破裂的机制目前还不十分明确, 已有的研究表明, 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 在人类冠状动脉斑块中广泛存在, 能够降解基质^[1]。其中基质裂解素 (stromelysin) 可增强 MMP 活性, 降解多种细胞外基质成分^[2], 在冠状动脉斑块破裂中发挥重要作用。

最近, 发现人类基质裂解素基因内一个新的多态位点 5A/6A, 携带 5A 多态的等位基因的启动子活性要比 6A 等位基因强 2 倍。我们认为 5A 等位基因的携带者斑块破裂风险将增加, 为证实这一假设, 我们检测了 AMI 人群和正常对照人群的 5A/6A 多态频率。

1 资料与方法

1.1 研究对象 82 例 AMI 病人为试验组, 入选病人都满足以下标准: 胸痛持续 5 h 以上, 血沉增快, 病理性 Q 波或 ST 段呈弓背向上型或 T 波倒置, 血清 CK, CK-MB, LDH 明显升高。其中 38 例男性, 44 例女性, 平均年龄 67 岁。对照组为 90 例健康成年人, 无心肌梗死、糖尿病、心血管及其他重要器官疾病史, 常规肝肾功能、电解质等重要生化指标正常, 其中男 42 例, 女 48 例, 平均年龄 66.7 岁。

1.2 方法 (1) 基质裂解素基因 5A/6A 等位基因检测: ①基因组 DNA 的抽提: 取血抗凝, 酚-氯仿法取 DNA。②PCR 扩增: 引物 P1 (-1259 to -1240): 5'-GATTACAGACATGGGTCACG-3'; P2 (-879 to -860): 5'-ACAGCATGGCCATTTTCC-3'。(2) 点杂交: 变性 PCR 产物分别与 5A (5'-GGGAAAAAACCATG-3') 或 6A (5'-ACATGGTTTTCC-3') 等位基因特异性寡核苷酸探针进行尼龙膜上杂交, 探针的 5' 末端使用 [γ -³²P]ATP 标记。探针标记、杂交、清洗、曝光等过程参照 Ye 等^[3]的方法进行。

1.3 统计学处理 AMI 组和对照组间等位基因和基因型频率差异采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基质裂解素基因 5A/6A 等位基因型 5A/6A 多态的等位基因和基因型频率见表 1, AMI 组 5A/5A + 5A/6A 基因型频率明显高于对照组, AMI 组和对照组间的等位基因频率也有显著差异。5A/6A 多态与 AMI 的关系在统计学上有显著

性差异。而且多重回归性分析表明此多态风险因子独立于其他的冠状动脉硬化风险因子 (表 2)。

表 1 AMI 组与正常对照组 5A/6A 等位基因和基因型检测

基因型	AMI 组 (n = 82)	对照组 (n = 90)	P*
5A/5A + 5A/6A	18 + 36 (65.8%)	12 + 32 (48.8%)	< 0.001
6A/6A	28 (34.2%)	46 (51.2%)	
5A 等位基因频率	0.44	0.31	

注: * 基因型频率比较使用 Fisher's exact test

表 2 5A/6A 多态和主要冠状动脉硬化风险因子的 OR 值

风险因子	Odds Ratio*	95% CI*
5A/5A + 5A/6A	2.08	1.48 - 3.31
吸烟	2.13	1.62 - 3.90
高血脂	1.92	1.28 - 2.87
糖尿病	2.66	1.71 - 4.45
高血压	1.75	1.16 - 2.64

注: * Odds ratios 和 95% CIs 使用多重回归分析计算

3 讨论

此研究首次报道了基质裂解素基因启动子 5A/6A 多态与 AMI 的关系, 发现 AMI 组中基质裂解素基因启动子 5A 多态频率显著高于正常对照组, 表明携带 5A 多态的人的冠状动脉斑块损伤更容易破裂。

基质裂解素的底物广泛, 可以降解多种细胞外基质蛋白, 激活其他的 MMP 例如胶原酶和明胶酶。原位杂交实验发现, 在冠状动脉硬化斑块区, 特别是在易于破裂的区域见到基质裂解素蛋白的表达, 此表达主要是在转录水平进行调控, 通过基因的启动子对各种刺激产生反应。人类基质裂解素基因启动子区域有一个常见的多态 (5A/6A), 在培养的成纤维细胞和血管平滑肌细胞中进行的转染实验表明, 含有 5A 多态的启动子的报道基因的表达水平比含 6A 启动子的报道基因的表达水平高 2 倍。

我们假设 5A/6A 多态是斑块破裂导致 AMI 的一个遗传风险因子, 发现基质裂解素基因启动子 5A 多态与 AMI 强相关, 且这种相关性已知的 AMI 风险因子如吸烟、高血脂、糖尿病、高血压等是独立的。Ye 等^[3]发现基质裂解素基因 5A/6A 多态与冠状动脉硬化的发展有关, 但没有发现此多态与 AMI 的关系^[4]。

总之, 本研究首次报道了基质裂解素基因启动子 5A/6A 多态与 AMI 的关系, 如果此遗传标记物能得到证明, 将可以为预防 AMI 发生起到十分积极的作用。

收稿日期: 2005-02-06

作者单位: 150080 哈尔滨市, 解放军二一一医院感染控制科

作者简介: 杨荣丽, 女, 1950 年 1 月生, 山东省莱州市人, 主任医师, 科主任。Tel: 0451-55988419

参考文献

1 Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*, 1994, 94:2493-2503.

2 Woessner JJ. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J*, 1991, 5:2145-2154.

3 Ye S, Eriksson P, Hamsten A, et al. Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin-1 promoter which results in reduced gene expression. *J Biol Chem*, 1996, 271:13055-13060.

4 Ye S, Watts GF, Mandalia S, et al. Preliminary report: genetic variation in the human stromelysin promoter is associated with progression of coronary atherosclerosis. *Br Heart J*, 1995, 73: 209-215.

·病例报告·

老年患者胆结石术后急性精神病状态一例

王克 苏莉

1 病例报告

患者,男性,74岁,因“间歇性发热伴寒战2周”入院。患者于2005年4月10日开始出现发热,达38℃,在当地医院给予抗感染治疗后体温降至正常,4月23日再次出现发热,体温达39℃,伴有寒战,急送至济南军区总医院。查体:体温:39℃,神志清楚,精神差,皮肤黏膜无出血点,黄染,无皮疹,咽部无充血,双肺呼吸音清,无干湿性啰音,腹部平坦,右上腹部有轻压痛,Murphys'阳性,肠鸣音正常,生理反射存在,病理征阴性。实验室检查:ALT 195U/L, AST 61U/L, GGT 202U/L, TBIL 48.90 μmol/L, IBIL 38.7 μmol/L, DBIL 10.2 μmol/L, K⁺ 3.39 mmol/L, Na⁺ 139 mmol/L, Cl⁻ 100.8 mmol/L, Ca²⁺ 2.04 mmol/L, GLU 4.83 mmol/L, Cr 99 μmol/L, BUN 4.2 mmol/L, 血细胞分析:WBC 8.88 × 10⁹/L, N% 70.2%, 腹部B超示:胆囊炎,胆总管结石。入院后经应用抗感染治疗后病人体温正常。5月21日在济南军区总医院给予胆囊切除及胆总管切开取石术。手术中采用全麻,手术顺利,术后伤口愈合良好。术后20 d病人突发精神异常兴奋,重复言语,无诱因的

恐惧感,不能与外界进行正常交流,夜间不能入睡,第二天病情加重,拒绝进食、进水,并尿潴留。抽血化验:ALT 34 U/L, AST 21U/L, GGT 65U/L, TBIL 24.4 μmol/L, IBIL 18.6 μmol/L, DBIL 5.80 μmol/L, K⁺ 4.08 mmol/L, Na⁺ 140.4 mmol/L, Cl⁻ 105.9 mmol/L, Ca²⁺ 2.14 mmol/L, GLU 4.72 mmol/L, Cr 106 μmol/L, BUN 5.0 mmol/L,。血细胞分析:WBC 6.92 × 10⁹/L, N% 70.6%, 头颅CT未见异常。急请精神病医院诊治,诊断为“急性精神病状态”当日夜间20:00给予氟哌啶醇注射液2.5g,肌肉注射,23:00病人突然停止重复言语,正确回答问题,并进食。此后继续给予口服奥氮平、一舒、优菲等抗精神病药物,病人病情一直未再反复,目前已康复出院。

2 讨论

病人为老年患者,无家族性精神病史,离休在家10余年,平时性格稳定,生活态度积极,手术前及手术后均无异常,说明发病与手术有一定相关性。一些研究认为,手术病人的高焦虑反应并不仅仅局限在手术前,也不一定终止于手术完毕时,许多病人在手术后仍有高水平的焦虑体验。由于手术后短期内根本的问题是躯体恢复,心理因素常被忽视。特别是老年患者,体力恢复慢,自理能力差,更可能发生一系列病理心理反应,因此关注及探索手术后心身反应规律,建立一套调节心身平衡机制是非常必要的。

收稿日期:2005-06-29

作者单位:250031 济南市,济南军区总医院老年病二科

作者简介:王克,女,1973年12月生,山东省济南市人,医学学士,主治医师。Tel:0531-2166215, E-mail: maguangpeng@icm.sdu.edu.cn