·临床研究·

CRP 水平及基因多态性和急性心肌梗死发病风险的关系*

杨海涛[1],何国平[1△],戚传平[2],许联红[2],钱亿超[1]
(江苏大学附属武进医院:1.心血管内科;2.中心实验室,江苏常州 213002)

摘　要:目的　探讨中国苏南地区汉族人群血清 C-反应蛋白(CRP)水平、CRP 基因 C+1444T 多态性与急性心肌梗死(AMI)的相关性。**方法**　采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术检测了 227 例 AMI 患者(AMI 组)和 161 例非冠心病者(对照组)的 CRP 基因 C+1444T 多态性,并应用酶联免疫吸附试验测定血清 CRP 水平。**结果**　AMI 组 CRP 基因 C+1444T 型分布频率为 CC 82.38%、CT 17.62%、TT 0%;对照组分别为 CC 86.96%、CT 13.04%、TT 0%,两组基因型分布频率之间差异无统计学意义($P>0.05$)。AMI 组血清 CRP 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。不同基因型之间的血清 CRP 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论**　中国苏南地区汉族人群的 CRP 基因 C+1444T 多态性不增加 AMI 的易感性,并且不影响其血清 CRP 水平。

关键词:心肌梗死;C-反应蛋白质;多态性,单核苷酸
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.27.006　　**文献标识码:**A　　**文章编号:**1671-8348(2013)27-3222-03

The relevance among serum CRP level, CRP gene C+1444T polymorphism and the risk with acute myocardial infarction*

Yang Haitao[1], *He Guoping*[1△], *Qi Chuanping*[2], *Xu Lianhong*[2], *Qian Yichao*[1]
(1. *Department of Cardiology*; 2. *Central Laboratory*, *Affiliated Wujin Hospital of Jiangsu University*, *Changzhou*, *Jiangsu* 213002, *China*)

Abstract: Objective　To investigate the relationship between serum C-reactive protein(CRP) level, CRP gene C+1444T polymorphism and the risk with Acute myocardial infarction(AMI) in Chinese Han population in Sunan region. **Methods**　The CRP gene C+1444T polymorphism was genotyped by Polymerase reaction restriction-fragment length polymorphism(PCR-RFLP) and the serum CRP level was measured by enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) between 227 patients with AMI(AMI group) and 161 control subjects. **Results**　No differences were found in genotype distribution between AMI group and controls(CC 82.38%, CT 17.62%, TT 0% vs 86.96%, 13.04%, 0%)($P>0.05$). The serum CRP level in AMI group was significantly higher than controls($P<0.01$). There was no differences in the serum level between any genotypes of the CRP gene C+1444T($P<0.05$). **Conclusion**　The CRP gene C+1444T polymorphism is not associate with increased risk of AMI, and it have no effect with the serum level in Chinese Han population in Sunan region.

Key words: myocardial infarction; C-reactive protein; polymorphism, single nucleotide

血清 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)不仅是急性炎症反应蛋白,而且与很多疾病的发病有着密切关系[1]。近年来,有报道表明,遗传因素影响血清 CRP 水平,本文就血清 CRP 水平与急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)发病风险和 CRP 基因 C+1444T 多态性的相关性进行探讨,报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　将 2009～2010 年江苏大学附属武进医院心内科住院患者 328 例,分为 AMI 组和对照组。AMI 组:AMI 患者 227 例,男 167 例,女 60 例,年龄 31～99 岁,平均(63.76±11.65)岁,均符合 2002 年美国心脏病学会(AHA/ACC)关于 AMI 的诊断标准;对照组:经冠状动脉造影检查证实冠状动脉无狭窄者 161 例,男 80 例,女 81 例,年龄 29～84 岁,平均(57.68±10.01)岁。所有入选者均为中国苏南地区汉族人群,均排除严重肝、肾功能不全、肿瘤、风湿类疾病和急性或严重慢性感染者。该研究经本院医学伦理委员会批准,并征得所有入选对象知情同意。

1.2　方法

1.2.1　CRP 基因 C+1444T 多态性检测　检测方法参照本中心既往研究[1]。

1.2.2　血清 CRP 水平检测　采集研究对象空腹静脉血 5 mL,室温下静置 0.5～1 h,离心后留取上层血清,−70 ℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验测定血清中 CRP 的含量。

1.3　统计学处理　采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;偏态分布资料用中位数/四分位数间距(M/IQR)表示,采用 Wilcoxon 秩和检验;基因型频率与 Hardy-Weinberg 平衡的符合程度和分类变量比较采用 χ^2 检验;CRP 基因 C+1444T 多态性和血清 CRP 水平与 AMI 发病风险的相关性均采用 Logistic 回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　临床一般特征比较　与对照组相比,AMI 组年龄较大,

*　**基金项目:**常州市科技计划项目[常科发(2009)90 号]。　**作者简介:**杨海涛(1983～),住院医师,硕士,主要从事心血管内科工作。
△　**通讯作者**,Tel:13912306027;E-mail:guopinghe6@sina.com。

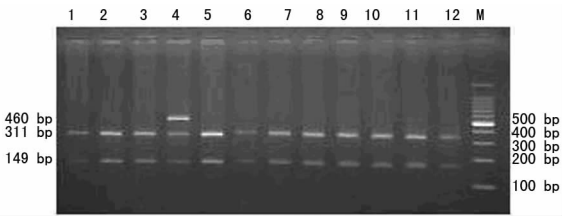
男性、吸烟者、高血压者和糖尿病者所占比例较高，血清总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平较高(表 1)。

2.2 CRP 基因 C+1444T 基因型鉴定　PCR 扩增产物为 460 bp 的特异性片段。酶切后，理论上应显示 3 种基因型：CC 纯合型(311 bp 和 149 bp)、CT 杂合型(460 bp、311 bp 和 149 bp)和 TT 纯合型(460 bp)，但本研究人群未发现 TT 纯合型(图 1)。

表 1　两组患者临床一般特征比较

项目	对照组(n=161)	AMI 组(n=227)
年龄($\bar{x}\pm s$，岁)	57.68±10.01	63.76±11.65*
男[n(%)]	80(49.69)	167(73.57)*
吸烟史[n(%)]	17(10.56)	64(28.19)*
高血压史[n(%)]	56(34.78)	105(46.26)#
糖尿病史[n(%)]	8(4.97)	46(20.26)*
TC($\bar{x}\pm s$，mmol/L)	4.06±1.59	4.37±1.28#
TG($\bar{x}\pm s$，mmol/L)	1.59±1.12	1.55±1.22
HDL-C($\bar{x}\pm s$，mmol/L)	1.05±0.47	1.10±0.35
LDL-C($\bar{x}\pm s$，mmol/L)	2.35±0.96	2.67±0.95*

*：$P<0.01$，#：$P<0.05$，与对照组比较。



4：CT 杂合型，其余为 CC 纯合型；M：标志物。

图 1　CRP 基因 C+1444T 多态性 PCR 产物酶切电泳图

2.3 CRP 基因 C+1444T 多态性分布及其与 AMI 发病风险的相关性　本研究人群经 χ^2 检验符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡规律($P>0.05$)，具有群体代表性。CRP 基因 C+1444T 的 CC、CT 和 TT 基因型频率在 AMI 组中分别为 82.38%、17.62%和 0%，在对照组中分别为 86.96%、13.04%和 0%；C 和 T 等位基因频率在 AMI 组中分别为 91.19%和 8.81%，在对照组中分别为 93.48%和 6.52%；两组间基因型和等位基因频率分布差异均无统计学意义。多因素 Logistic 回归分析显示，CRP 基因 C+1444T 多态性与 AMI 的发病风险无显著相关性(表 2)。

表 2　CRP 基因 C+1444T 多态性分布及其与 AMI 发病风险的关系[n(%)]

CRP 基因		AMI 组(n=227)	对照组(n=161)
基因型	CC	187(82.38)	140(86.96)
	CT	40(17.62)	21(13.04)
等位基因	C	414(91.19)	301(93.48)
	T	40(8.81)	21(6.52)

2.4 血清 CRP 水平(M/IQR)及其与 AMI 发病风险的相关性　AMI 组的血清 CRP 水平显著高于对照组(5.974/6.256 μg/mL *vs*. 3.271/1.292 μg/mL)，差异有统计学意义($P<0.01$)。且以年龄、性别、吸烟史、高血压史、糖尿病史、TC、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)和 LDL-C 为自变量的 Logistic 回归分析显示，CRP 水平升高与 AMI 的发病密切相关(OR 1.955，95%CI 1.169～3.270，$P<0.01$)。

2.5 CRP 基因 C+1444T 多态性与血清 CRP 水平(M/IQR)的关系　AMI 组和对照组的 CRP 基因 C+1444T 位点 CC 和 CT 基因型之间血清 CRP 水平差异均无统计学意义，经 Logistic 回归分析显示，两组的血清 CRP 水平与 CRP 基因 C+1444T 多态性均无显著相关性(表 3)。

表 3　CRP 基因 C+1444T 位点 CC 和 CT 基因型之间血清 CRP 水平比较(M/IQR，μg/mL)

组别	基因型	n	血清 CRP
AMI 组(n=227)	CC	187	5.774/6.205
	CT	40	7.291/5.909
对照组(n=161)	CC	140	3.284/1.244
	CT	21	3.226/1.923

3　讨　论

炎症被认为有助于增加心血管疾病的风险，而 CRP 是天然免疫系统中的重要组成部分，在炎症或组织损伤发生后急剧升高，可达到平时的 100～1 000 倍，它在机体的天然免疫过程中发挥重要的保护作用，被视为炎症标志物。

近年来，CRP 基因多态性与冠心病的关系越来越多地受到研究人员的重视。Miller 等[2]以美国人为研究对象，发现 CRP 基因 C+1444T 多态性与心肌梗死或缺血性事件无相关性。Wang 等[3]的结论与上述一致。本研究人群未检出 TT 纯合子，这与 PUBMED SNP 数据库公布的北京、日本和非洲健康人群数据以及国内报道[4-5]结果相符合；且未发现 CRP 基因 C+1444T 多态性与 AMI 的发病风险有显著相关性，与国外研究结论一致。

有研究表明，在急性冠脉综合征(acute coronary syndrome，ACS)尤其是新发病的患者中，血清 CRP 水平显著增高[6]。本研究进一步验证了上述结论，即 AMI 患者血清 CRP 水平显著高于无冠状动脉狭窄的非冠状动脉性心脏病(CAD)者，多因素分析显示 CRP 水平升高与 AMI 的发病密切相关。

那么，CRP 基因 C+1444T 多态性与血清 CRP 水平是否存在相关性呢？有研究表明，遗传因素对血清 CRP 水平所起的作用可达 35%～40%[7]。+1444C>T 与 −286C>T>A 存在强的连锁不平衡[2]，而 −286C>T>A 位于启动序列，为功能性多态性位点，通过转录机制可影响血清 CRP 水平，因此推测，血清 CRP 水平也可能受 +1444C>T 基因多态性的影响，从而参与 AMI 的发展。但是，目前国内外相关报道结论不尽一致。国外的研究中，Shakhnovich 等[8]通过对俄罗斯 232 例 AMI 患者与 159 例健康人的研究证实 CRP 基因 C+1444T 多态性 TT 纯合子比 C 等位基因携带的血清 CRP 水平高。而对 2 个前瞻性队列研究的美国女性(护士健康研究)和男性(卫生保健人员健康随访研究)[9]以及欧洲 6 个城市的 1 003 例 AMI 患者[10]的研究结论未发现 CRP 基因 C+1444T 多态性和血清 CRP 水平有相关性。国内朱名安等[11]对 250 例健康体检者研究发现，C+1444T 位点 TT、CT、CC 3 种基因型携带者血清 CRP 水平存在明显差异，以 TT 型携带者血清 CRP 水

平最高。而 Yan 等[12]在中国汉族人群 128 例冠心病患者和 119 例健康人中均未检测出 C+1444T 位点 TT 型，且发现 CC 携带者的血清水平较高。本研究发现，AMI 组与对照组的 CRP 基因 C+1444T 位点 CC 和 CT 基因型之间血清 CRP 水平差异均无统计学意义，表明该研究人群 AMI 患者和无冠脉狭窄的非 CAD 者血清 CRP 水平均不受 CRP 基因 C+1444T 多态性的影响。鉴于目前相关研究结论的不同，本中心将继续扩大样本量，结合多地区人群做进一步研究。

参考文献：

[1] 何国平，戚猛，高磊，等. CRP 基因 C+1444T 多态性与中国苏皖地区汉族人群 ACS 的易感性无关[J]. 南京医科大学学报，2011，31(4)：522-525.

[2] Miller DT，Zee RY，Suk Danik J，et al. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events[J]. Ann Hum Genet，2005，69(6)：623-638.

[3] Wang Q，Hunt SC，Xu Q，et al. Association study of CRP gene polymorphisms with serum CRP level and cardiovascular risk in the NHLBI family heart study[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol，2006，291(6)：2752-2757.

[4] 赵磊，周新，郑芳，等. 冠心病患者 C 反应蛋白 C+1444T 基因多态性的研究[J]. 中国老年学杂志，2005，25(6)：637-640.

[5] 刘志忠，吕虹，方芳，等. C 反应蛋白基因 C+1444T 多态性与缺血性脑卒中的相关分析[J]. 中国实验诊断学，2009，13(5)：609-612.

[6] Suk DJ，Chasman DI，Cannon CP，et al. Influence of genetic variation in the C-reactive protein gene on the inflammatory response during and after acute coronary ischemia[J]. Ann Hum Genet，2006，70(6)：705-716.

[7] Pankow JS，Folsom AR，Cushman M，et al. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation：the NHLBI family heart study[J]. Atherosclerosis，2001，154(3)：681-689.

[8] Shakhnovich PM，Sukhinina TS，Barsova RM，et al. Polymorphism C+1444T of C-reactive protein gene and C-reactive protein concentration in blood serum of healthy people and patients with myocardial infarction[J]. Kardiologiia，2010，50(8)：4-12.

[9] Pai JK，Mukamal KJ，Rexrode KM，et al. C-reactive protein(CRP) gene polymorphisms，CRP levels，and risk of incident coronary heart disease in two nested case-control studies[J]. PLoS One，2008，3(1)：1395.

[10] Kolz M，Koenig W，Müller M，et al. DNA variants，plasma levels and variability of C-reactive protein in myocardial infarction survivors：results from the AIRGENE study[J]. Eur Heart J，2008，29(10)：1250-1258.

[11] 朱名安，周有利，吕军，等. C 反应蛋白基因多态性 1444C>T 与血清 CRP 水平的相关性分析[J]. 郧阳医学院学报，2007，26(1)：13-15.

[12] Yan M，Zhao L，Zheng F，et al. The relationship between gene polymorphism and CRP level in a Chinese Han population[J]. Biochem Genet，2007，45(1/2)：1-9.

（收稿日期：2013-05-15 修回日期：2013-05-27）

（上接第 3221 页）

Assessing the quality of reports of randomized clinical trials：is blinding necessary[J]. Controlled Clinical Trials，1996，17(1)：1-12.

[5] 何本军. 鼓室内注射曲安奈德和盐酸氨溴索治疗分泌性中耳炎的疗效观察[J]. 海峡药学，2012，24(5)：118-119.

[6] 俞飒. 不同方法治疗分泌性中耳炎的疗效比较[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志，2011，11(3)：153-155.

[7] 王殿杰. 盐酸氨溴索联合曲安奈德治疗分泌性中耳炎 46 例疗效观察[J]. 中国实用医药，2012，7(13)：173-174.

[8] 周宣岩，陶谦，张峰，等. 鼓室注射曲安奈德和盐酸氨溴索治疗分泌性中耳炎疗效分析[J]. 听力学及言语疾病杂志，2009，17(4)：380-381.

[9] 童明才. 不同方法治疗成人分泌性中耳炎疗效对比分析[J]. 中国现代医药杂志，2012，14(11)：32-34.

[10] Keereweer S，Metselaar RM，Dammers R，et al. Chronic serous otitis media as a manifestation of temporal meningioma[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec，2011，73(5)：287-290.

[11] 李西平，戴海江. 分泌性中耳炎的治疗现状与思考[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科，2007，14(8)：467-469.

[12] Eun JS，Sung HK，Hun YP，et al. Activation of epithelial sodium channel in human middle ear epithelial cells by dexamethasone[J]. Eur J Pharmacol，2009，602(2/3)：383-387.

[13] Lino Y，Nagamine H，Kakizaki K，et al. Effectiveness of instillation of triamcinolone acetonide into the middle ear for eosinophilic otitis media associated with bronchial asthma[J]. Ann Allergy Asthma Immunol，2006，97(6)：761-766.

[14] Sekiyama K，Ohori J，Matsune S，et al. The role of vascular endothelial growth factor in pediatric otitis media with effusion[J]. Auris Nasus Larynx，2011，38(3)：319-324.

[15] 何水安. 鼓膜置管和穿刺治疗儿童分泌性中耳炎的疗效观察[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志，2008，8(2)：121.

（收稿日期：2013-01-08 修回日期：2013-03-22）