

## CHI3L1-329 G/A 基因多态性与冠心病相关性的研究

钱 琦<sup>1\*</sup>, 龙明智<sup>1</sup>, 陈 忠<sup>2</sup>, 马根山<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第二附属医院心内科, 江苏 南京 210011; <sup>2</sup>东南大学附属中大医院心内科, 江苏 南京 210009)

**[摘要]** 目的: 炎症在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病, CAD)中起着重要的作用。多项研究中关于几丁质酶 3 样蛋白 1 (chitinase 3-like protein 1, CHI3L1)-329 G/A 基因多态性与冠心病的关系存在争议。本研究的目的在于观察江苏地区人群中 CHI3L1-329 G/A 多态性与冠心病的关系。**方法:** 本研究入选 391 例患者, 其中 189 例 CAD, 202 例正常对照。通过连接酶检测反应(ligase detection reaction, LDR)检测 CHI3L1 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点的基因型及等位基因频率。**结果:** 冠心病患者和正常对照组之间 CHI3L1 基因型频率分布差别无统计学意义。GA、AA 基因型和等位基因 G、A 频率在心肌梗死组、不稳定性心绞痛组和稳定性心绞痛组中的分布差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 但是在不同病变血管中分布无差异( $P > 0.05$ )。**结论:** CHI3L1-329 G/A 基因多态性与江苏地区人群的冠心病没有相关性。

**[关键词]** 冠心病; 单核苷酸多态性; 几丁质酶 3 样蛋白 1

**[中图分类号]** R541.4

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2012)06-841-04

## The research of the relationship between CHI3L1-329 G/A polymorphism and coronary artery disease

QIAN Qi<sup>1\*</sup>, LONG Min-zhi<sup>1</sup>, CHEN Zhong<sup>2</sup>, MA Gen-shan<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210011; <sup>2</sup>Department of Cardiology, the Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the correlation of single-nucleotide polymorphisms(SNPs) of chitinase 3-like protein 1(CHI3L1)-329 G/A and coronary artery disease (CAD) in Jiangsu province. **Methods:** Total 391 patients were enrolled, including 189 patients with CAD and 202 controls. The SNP at CHI3L1 -329 G/A was genotyped by ligase detection reaction. **Results:** Analysis of genotype frequencies did not reveal any significant difference between CAD patients and controls. There were significant differences in the frequencies of A allele and A allele carriers among SAP, UAP, and MI groups( $P < 0.05$  respectively). No associations existed between the SNP and the severity of coronary artery stenosis (All  $P > 0.05$ ). **Conclusion:** These results did not support an involvement of SNP rs10399931 of CHI3L1 -329 G/A in predisposition to CAD in Jiangsu area.

**[Key words]** coronary artery disease; single nucleotide polymorphism; CHI3L1

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(6): 841-844]

预计到 2020 年, 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)将成为全世界排名第 1 位的疾病。冠心病是遗传和环境危险因素相互作用的多基因疾病。动脉粥样硬化本身就是动脉血管壁的慢性炎症反应的过程和结果<sup>[1-2]</sup>。炎症蛋白几丁质酶 3 样蛋白 1

(chitinase 3-like protein 1, CHI3L1), 也叫做 YKL-40 蛋白, 其基因多态性及编码的蛋白质与动脉粥样硬化性疾病及相关疾病的关系成为近年来研究的热点。

近年来, 国外有几个临床研究表明血浆 YKL-40 水平的升高可能是冠心病进展的一个量化指标<sup>[3]</sup>, 心肌梗死的患者血浆 YKL-40 水平更高<sup>[4]</sup>, 且发现稳定性心绞痛患者 YKL-40 的血浆水平与心血管病死亡率相关<sup>[5]</sup>。本文主要研究 CHI3L1-329 G/A 的基因多态性与冠心病及其严重程度的关系。

**[基金项目]** 南京医科大学科技发展基金资助(2010NJ-MUZ52)

\*通讯作者, E-mail: chshqqtj@163.com

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取2007年7月~2010年1月东南大学附属中大医院心内科因有胸闷不适住院行冠状动脉造影术患者312例及2010年7月~2011年1月南京医科大学第二附属医院心内科因胸闷不适住院行冠状动脉造影术患者79例,共391例。以造影结果提示至少有一支冠状动脉直径减少>50%的189例为病例组。根据冠状动脉病变严重程度,按照病变血管又将其分为1支病变、2支病变和3支病变组。冠心病组中85例为早发冠心病(男<55岁,女<65岁),104例为晚发冠心病(男≥55岁,女≥65岁)。对照组202例为造影结果正常的患者。以上均排除严重的肝、肾、肺、脑等器质性疾病及近期有手术、外伤、感染史者。

### 1.2 方法

EDTA抗凝静脉血以全血基因组DNA提取试剂盒(Qiagen公司,德国)抽取DNA,其浓度达4~12 μg(200 μl)。采用连接酶检测反应(LDR)法<sup>[6]</sup>研究CHI3L1基因多态性在冠心病组及非冠心病对照组的频率分布特征并分析其差异。

### 1.3 统计学方法

统计分析用SPSS11.0 for Windows软件,计量资料做正态分布检验,符合正态分布的资料以平均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较计量资料用独立样本 $t$ 检验;计数资料以百分率(%)表示,用 $\chi^2$ 检验;多因素分析采用逐步Logistic回归分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料比较

由表1中可见,传统心血管危险因素如糖尿病、高血压、冠心病家族史、吸烟史和高脂血症史在冠心病组均明显高于对照组。冠心病组患者年龄大于对照组。391例被研究者中,AA、GA和GG基因型的分布频率在冠心病组和对照组中无统计学差别。A等位基因频率在两组中相似(对照组中占36.9%,冠心病组中占37.3%)。经多因素逐步Logistic回归分析,性别、吸烟史、冠心病家族史、高脂血症史及CHI3L1-329 G/A基因多态性被排除在模型外,糖尿病史和高血压史仍是冠心病最显著的独立相关危险因素(分别为OR=2.97,95%CI:1.17~5.16, $P = 0.00$ ;OR=1.77,95%CI:1.15~2.72, $P = 0.01$ ,表2)。

表1 一般临床资料

	对照组(n=202)	冠心病组(n=189)
年龄(岁)	54.9 ± 10.4	61.2 ± 11.1*
男性,n(%)	89(44.1)	101(53.4)
糖尿病史,n(%)	23(11.4)	57(30.2)**
高血压史,n(%)	106(52.5)	123(65.1)*
冠心病家族史,n(%)	65(32.2)	95(50.3)**
吸烟史,n(%)	51(25.2)	98(51.9)**
高脂血症史,n(%)	52(25.7)	61(32.3)*
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.9 ± 4.2	25.1 ± 4.4
基因型和等位基因		
GG,n(%)	81(40.1)	75(39.7)
GA+AA,n(%)	121(59.9)	114(60.3)
等位基因G,n(%)	255(63.1)	237(62.7)
等位基因A,n(%)	149(36.9)	141(37.3)

与对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。

表2 多元回归分析

	回归系数	P值	OR值	95% CI
糖尿病史	1.09	0.00	2.97	1.71~5.16
高血压史	0.57	0.01	1.77	1.15~2.72

### 2.2 CHI3L1-329 G/A多态性在对照组和早发、晚发冠心病各组中的分布

CHI3L1-329 G/A多态性分布在对照组、早发冠心病和晚发冠心病组间,不论是基因型还是等位基因差别均无统计学意义( $P > 0.05$ ,表3)。

表3 三组中CHI3L1-329 G/A基因多态性的基因型与等位基因分布频率

	对照组	早发冠心病组	晚发冠心病组	P
基因型				
GG	81(40.1)	30(35.3)	45(43.3)	
GA+AA	121(59.9)	55(64.7)	59(56.7)	0.50
等位基因				
G	255(63.1)	101(59.4)	136(65.4)	
A	149(36.9)	69(40.6)	72(34.6)	0.50

### 2.3 CHI3L1-329 G/A多态性在冠心病临床分型各组中的分布

将早发冠心病按照临床分型分为稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛和心肌梗死三组,结果显示A等位基因在三组之间差别有统计学意义( $P < 0.05$ ,表4)。

表 4 CHI3L1-329 G/A 基因多态性在冠心病临床分型中的基因型与等位基因分布频率

Table 4 Distribution of genotypes of CHI3L1-329 G/A among different clinical phenotypic subgroups of CAD

	冠心病的不同临床表型			P
	SA	UA	MI	
	[n(%)]			
GG	66(76.7)	7(9.6)	2(6.7)	
GA+AA	20(23.3)	66(90.4)*	28(93.3)*	< 0.01
OR (95% CI)		31.1(12.3~78.5)	46.2(10.1~211.1)	
Allele G	150(87.2)	75(51.4)	12(20)	
Allele A	22(12.8)	71(48.6)*	48(80)**	< 0.01
OR (95% CI)		6.45(3.7~11.2)	27.27(12.6~59.2)	

SA: 稳定型心绞痛; UA: 不稳定型心绞痛; MI: 心肌梗死。与 SA 组相比, \*P < 0.01; 与 UA 组相比, \*\*P < 0.01。

### 2.4 CHI3L1-329 G/A 多态性在早发冠心病不同血管病变各组中的分布

75 例早发冠心病患者按照造影显示病变血管支数分为 1 支病变组、2 支病变组和 3 支病变组。三组中 CHI3L1-329 基因型分布频率无差异 (P = 0.90, 表 5)。

表 5 CHI3L1-329 G/A 基因多态性在冠心病不同病变血管中的基因型分布频率

Table 5 Distribution of genotypes of CHI3L1-329 G/A among different groups according to the severity of CAD

	病变血管			P
	1 支	2 支	3 支	
GG	40(21.2)	18(9.5)	17(9.0)	
GA	43(22.8)	18(9.5)	26(13.8)	
AA	18(9.5)	5(2.6)	4(2.1)	0.90

### 3 讨 论

本研究应用高温连接酶检测反应技术分析了我国部分汉族人群 CHI3L1-329 G/A 基因多态性, 结果显示研究对象 CHI3L1 基因多态性分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律, 具有群体代表性, 并获得了我国部分汉族人群 CHI3L1-329 G/A 基因多态性的分布资料。

近年来随着分子生物学的迅速发展及人类基因组计划的进行, 冠心病基因机制的研究也日益受到重视。从微观水平探讨冠心病发病的遗传易感机制方面开创了一片新领域, 是目前冠心病病因学研究的主要方向之一<sup>[7-8]</sup>。

CHI3L1 基因位于 1q32.1(OMIM 601525) 上一个高度保守的区域, 该基因含有 10 个外显子, 总长度大概为 8 kb; CHI3L1 基因可能有 2 个独立的转录本, 启动子序列包括多种调节因子的结合位点。

YKL-40 蛋白是近来发现的一种前炎症蛋白, 体外由激活的巨噬细胞、血管平滑肌细胞、中性粒细胞和其他一些细胞所释放; 体内可见于在类似于动脉粥样硬化斑块等处有炎症和基质重构的巨噬细胞上的表达<sup>[9]</sup>, 及动脉粥样硬化斑块处血管平滑肌细胞上的表达<sup>[10]</sup>, 并参与了先天免疫和细胞外基质的重构过程<sup>[11-12]</sup>。YKL-40 可能会识别 HA 或其前体, 并影响其合成, 从而影响 HA 水平, 进而影响到炎症、纤维化、动脉粥样硬化和肿瘤转移等情况下组织重构时的细胞黏附和迁移<sup>[10,13]</sup>, 从而在内皮功能受损、动脉粥样硬化、异常血管生成方面起着重要的作用<sup>[11]</sup>。

在本研究中并未发现 CHI3L1-329 G/A 基因多态性与冠心病易感性有关。在校正了冠心病家族史、吸烟、高脂血症等临床危险因素之后, 进行多元回归分析, 糖尿病和高血压为冠心病的独立危险因素。冠心病被认为是一种随着年龄增长而出现的疾病, 仍有大约 8% 的患者在 50 岁以前得以确诊<sup>[14-15]</sup>。而本研究中, 也未发现其与早发冠心病有关。为了进一步阐述 CHI3L1-329 G/A 基因多态性与早发冠心病之间的相关性, 表 4 将早发冠心病按照临床分型分为三组, 发现其在三组之间差别有统计学意义, 心肌梗死和不稳定型心绞痛患者携带 A 等位基因较之稳定型心绞痛组明显增加, 在表 5 中进一步将早发冠心病根据血管病变支数分成了三组, 但是统计学上没有发现 CHI3L1-329 G/A 基因多态性基因型的分布频率在三组间有差异, 且疾病严重性不随基因型的分布差异而出现统计学差异。从以上结果可知, CHI3L1-329 G/A 这个 SNP 位点不能解释其与早发冠心病易感性间的关系, 更不能用来说明与疾病严重性之间的关系。

总之, 在关于江苏地区患者样本的研究中, 未发现 CHI3L1-329 G/A 基因多态性与冠心病的相关

性,当然本研究尚有不足之处,比如样本例数尚小,地区比较局限,这可能会影响相关分析的结果。

[参考文献]

[1] Wilson PW. Evidence of systemic inflammation and estimation of coronary artery disease risk;a population perspective[J]. Am J Med, 2008,121(10 Suppl 1):S15-20

[2] Roifman I,Beck PL,Anderson TJ,et al. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk;a systematic review[J]. Can J Cardiol, 2011,27(2):174-182

[3] Kucur M,Isman FK,Karadag B,et al. Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease[J]. Coron Artery Dis,2007,18(5):391-396

[4] Wang Y,Ripa RS,Johansen JS,et al. YKL-40 a new biomarker in patients with acute coronary syndrome or stable coronary artery disease [J]. Scand Cardiovasc J, 2008,42(5):295-302

[5] Kastrup J,Johansen JS,Winkel P,et al. High serum YKL-40 concentration is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with stable coronary artery disease[J]. Eur Heart J,2009,30(9):1066-1072

[6] Xiao Z,Xiao J,Jiang Y,et al. A novel method based on ligase detection reaction for low abundant YIDD mutants detection in hepatitis B virus[J]. Hepatol Res,2006,34(3):150-155

[7] Johansen CT,Hegele RA. Predictive genetic testing for coronary artery disease [J]. Crit Rev Clin Lab Sci,2009,46(5-6):343-360

[8] Dandona S,Stewart AF,Roberts R. Genomics in coronary artery disease;past,present and future[J]. Can J Cardiol, 2010,26(Suppl A):56A-59A

[9] Rathcke CN,Vestergaard H. YKL-40--an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes [J]. Cardiovasc Diabetol, 2009,8:61

[10] Lee CG,Da Silva CA,Dela Cruz CS,et al. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation,tissue remodeling,and injury [J]. Annu Rev Physiol, 2011,73:479-501

[11] Rathcke CN,Vestergaard H. YKL-40,a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis [J]. Inflamm Res,2006,55(6):221-227

[12] Yamamori H,Hashimoto R,Ohi K,et al. A promoter variant in the chitinase 3-like 1 gene is associated with serum YKL-40 level and personality trait [J]. Neurosci Lett, 2012,513(2):204-208

[13] Mathiasen AB,Harutyunyan MJ,Jørgensen E,et al. Plasma YKL-40 in relation to the degree of coronary artery disease in patients with stable ischemic heart disease[J]. Scand J Clin Lab Invest,2011,71(5):439-447

[14] Kral BG,Becker LC,Vaidya D,et al. Silent myocardial ischaemia and long-term coronary artery disease outcomes in apparently healthy people from families with early-onset ischaemic heart disease [J]. Eur Heart J, 2011,32(22):2766-2772

[15] Roberts R,Stewart AF,Wells GA,et al. Identifying genes for coronary artery disease;An idea whose time has come [J]. Can J Cardiol, 2007,23(Suppl A):7A-15A

[收稿日期] 2011-12-13

本刊现已启用网上稿件管理系统，作者登陆  
<http://jnmunjmuedu.cn/>即可在线投稿并查询稿件  
 审理情况。