

ALDH2 基因多态性与冠心病患者冠脉病变程度及预后的关系^①

耿 旭^{1②}, 张先林¹, 王 健¹, 黄宇理¹, 周开恩², 高大胜^{1③}

(1.蚌埠医学院第一附属医院,安徽蚌埠 233000;2.蚌埠医学院,安徽蚌埠 233030)

摘要 目的:探索不同冠脉病变支数组乙醛脱氢酶 2(ALDH2)基因型分布特点与 CRP、SOD 及 NLR 水平是否有差异,并分析不同基因型对介入治疗预后的影响。方法:选取 227 例经冠状动脉造影术确诊的冠心病患者,分析不同冠脉病变支数组的 ALDH2 基因型及 CRP、SOD 和 NLR 水平;比较不同 ALDH2 基因型并接受介入治疗后患者的胸痛再发、心肌梗死等不良事件。结果:不同冠脉病变分支组 GG 型所占比例有统计学差异($P < 0.05$);不同 ALDH2 基因型冠心病患者的 CRP、SOD 及 NLR 水平比较,无统计学差异($P > 0.05$);不同 ALDH2 基因型患者接受介入治疗后的胸痛再发、心肌梗死等比较,无统计学差异($P > 0.05$)。结论:ALDH2 基因多态性与冠脉病变程度具有相关性,但与 CRP、SOD 及 NLR 无相关性,ALDH2 基因型与冠心病介入治疗的预后无相关性。

关键词: 冠心病;ALDH2;基因多态性;冠脉病变

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2022)05-0013-04

Relation between ALDH2 gene polymorphism and the severity of coronary artery disease and the prognosis in patients with coronary heart disease^①

GENG Xu^{1②}, ZHANG Xianlin¹, WANG Jian¹, HUANG Yuli¹, ZHOU Kaien², GAO Dasheng^{1③}.

(1. Dept. of Cardiology, the 1st Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000; 2. Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China)

Abstract Objective: To investigate whether there are differences in the distribution characteristics of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) genotype and the levels of CRP, SOD and NLR in different coronary artery disease groups, and to analyze the effect of different genotypes on the prognosis of interventional therapy in patients. Methods: 227 patients diagnosed with coronary heart disease (CHD) were to undergo coronary angiography and were selected to analyze the ALDH2 genotypes, CRP, SOD and NLR levels in different groups of coronary artery lesions. Then, the recurrence rate of such adverse events as chest pain and myocardial infarction after interventional therapy were compared among patients with different ALDH2 genotypes. Results: The proportion of GG type was different among different number of coronary artery

① 基金项目:蚌埠医学院自然科学重点项目(BYKY2019080ZD);国家级大学生创新训练计划项目(202010367016)。

② 作者简介:耿旭(1988—),男,安徽亳州人,2011年蚌埠医学院临床医学专业研究生毕业,现任蚌埠医学院第一附属医院主治医师。研究方向:心血管疾病诊疗。

③ 通信作者:高大胜,E-mail:gaodasheng612@163.com。

lesions ($P < 0.05$); there were no significant differences in CRP, SOD and NLR levels among CHD patients with different genotypes ($P > 0.05$); and there was no significant difference in the recurrence rate of chest pain and myocardial infarction among patients with different ALDH2 genotypes after interventional therapy. Conclusion: ALDH2 gene polymorphism is correlated with the degree of coronary artery lesions, but has no significant correlation with CRP, SOD and NLR, and ALDH2 genotype has no significant relation with the prognosis of CHD patients after interventional therapy.

Keywords: coronary heart disease; aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2); gene polymorphism; coronary artery lesions

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 是我国主要的心血管疾病之一, 其给社会带来了一定的医疗负担, 尽管介入治疗技术已经很成熟, 但其仍然是导致死亡的主要疾病之一^[1-4]。目前, 冠心病发病的具体机制尚不十分清楚, 现有的介入治疗效果仍然有限。随着分子遗传学的进步, 基因水平上的冠心病发病机制已经成为研究热点^[5-7]。同时, 乙醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) 基因多态性与冠心病及相关危险因素的研究得到一定关注, 但 ALDH2 多态性与冠脉病变程度、炎症反应、氧化应激的关系, 以及介入治疗的预后等研究较少^[8]。因此, 本研究主要探讨冠脉病变支数与 ALDH2 多态性的关系, 分析 ALDH2 基因多态性与炎症反应、氧化应激的关系, 以及不同 ALDH2 基因型冠心病介入治疗的预后差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 4 月至 2021 年 10 月在蚌埠医学院第一附属医院确诊的 227 例 CHD 患者为研究对象, 根据冠脉病变支数, 分为 1 支病变组 74 例和 2 支及以上病变组 153 例。1 支病变组男 33 例, 女 41 例; 年龄 (62.0 ± 11.3) 岁; 收缩压 (137.70 ± 15.14) mmHg; 空腹血糖 (5.72 ± 3.82) mmol/L; 总胆固醇 (3.90 ± 1.02) mmol/L; 甘油三酯 (1.95 ± 1.57) mmol/L; NLR 比值 (2.31 ± 1.05); C 反应蛋白 (CRP) (4.63 ± 9.26) mg/L; 超氧化物歧化酶 (SOD) (158.00 ± 24.61) U/mg。2 支及以上病变

组男 60 例, 女 93 例; 年龄 (63.0 ± 10.4) 岁; 收缩压 (135.43 ± 15.01) mmHg; 空腹血糖 (5.70 ± 2.14) mmol/L; 总胆固醇 (4.06 ± 1.22) mmol/L; 甘油三酯 (1.84 ± 1.21) mmol/L; NLR 比值 (2.26 ± 1.12); CRP (5.58 ± 13.08) mg/L; SOD (156.63 ± 23.77) U/mg。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

纳入标准: 出现 1 支及以上主要冠状动脉狭窄程度 $\geq 50\%$, 诊断为冠心病; 依据冠脉病变支数, 依次分为 1 支组与 2 支及以上病变组。

排除标准: 心功能 IV 级 (NYHA 分级); 患有心内膜炎; 严重肝肾功能不全; 患有血液系统疾病。

1.2 标本收集及检测

入院后第 2 天清晨, 至少禁食 8 h 后, 留取肘静脉血, 送至实验室行血常规、CRP、SOD 等检测。其中 ALDH2 基因多态性测定, 主要步骤包括: DNA 提取、纯化和保存, 荧光定量 PCR 扩增, 结果判断及分析等。

1.3 冠脉造影及介入治疗

术前, 指导患者服用抗血小板聚集、调节血脂等药物。之后, 取患者平卧位, 采用 Seldinger 法对桡动脉或股动脉进行穿刺, 并选择性、多角度行冠脉造影, 冠脉造影结果由介入医师及技师分析并综合研判。介入治疗包括经皮冠状动脉形成术和 (或) 支架植入术。

1.4 随访

通过电话或门诊等方式, 对接受介入治疗的患者进行随访。详细记录出院后半年期间的不良事件发生情况, 包括胸痛再发、心肌梗死、脑梗死、出血、再次入院及全因死亡等资料, 共随访 114 例。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 对数据进行分析,计数资料以 n 、% 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ALDH2 基因多态性分布

两组比较,1支冠脉病变组 GG 型比例高于2支及以上病变组,而2支及以上病变组 GA+AA 型比例高于1支冠脉病变组,以上差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组 ALDH2 基因多态性分布比较(n ,%)

组别	n	GG 型	GA+AA 型
1支病变组	74	48(64.86)	26(35.14)
2支及以上病变组	153	77(50.33)	76(49.67)

2.2 CRP、SOD 及 NLR 水平

不同 ALDH2 基因型组 CHD 患者中,CRP、SOD 及 NLR 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 两组不同 ALDH2 基因型的 CRP、SOD 及 NLR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)	SOD(U/mg)	NLR
GG 组	125	5.61±13.66	157.50±21.28	2.33±1.23
GA+AA 组	102	4.87±9.51	156.54±27.06	2.22±0.91
t		0.4625	0.3007	0.6928
P		>0.05	>0.05	>0.05

2.3 不良事件发生情况

114 例接受介入治疗的 CHD 患者,根据 ALDH2 基因型分为 GG 组和 GA+AA 组,随访 6 个月,不同

ALDH2 基因型接受介入治疗的冠心病患者不良事件发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 两组冠心病介入治疗的不良事件比较(n ,%)

组别	n	胸痛再发	心肌梗死	脑梗死	出血	再入院	全因死亡
GG 组	63	5(7.94)	0	0	0	4(6.35)	1(1.59)
GA+AA 组	51	5(9.80)	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	2(3.92)	0

3 讨论

冠心病发病机制复杂,一般认为其由环境和遗传等因素共同参与,相关易感基因的发现为全面认识冠心病的发病机制提供条件^[9]。相关研究显示,ALDH2 突变与冠心病易感性有关^[10]。ALDH2 基因在人类第 12 号染色体上,突变位点定位在第 487 位碱基,能够产生野生型 Glu504Glu (GG 型)和突变型 Glu504Lys 或 Lys504Lys(即 GA 型或 AA 型)。与其他国家相比,我国人群具有更高的 ALDH2 基因型突变率,因此,研究不同 ALDH2 基因型是否与冠脉病变相关,是否与冠心病介入治疗预后相关,具有现实

的临床意义^[11]。

本研究发现,1支病变组 GG 型比例高于2支及以上病变组,差异有统计学意义。江玲等^[12]发现 ALDH2 基因型分布在单支病变组、多支病变组及非冠心病组间比较,差异无统计学意义,且 GG 组与 GA/AA 组间冠脉 Gensini 积分比较,差异无统计学意义。Narit 等^[13]研究发现,与 ALDH2 GG 型分组比较,AA 型分组的动脉硬化病变程度较轻,认为 AA 型具有抗动脉粥样硬化作用。因此,不同研究对于 ALDH2 基因型与冠脉病变或者动脉粥样硬化程度关系亦不同,有待深入研究分析。

康品方等^[14]研究发现,随着冠心病患者的冠脉狭窄程度增加,血清 ALDH2 活性下降,而 NLRP3 水平逐渐升高,两者之间呈负相关,认为 ALDH2 影响冠脉病变的机制可能存在于炎症反应中。CRP 及 NLR 是与炎症反应相关的重要指标,本研究进一步分析不同 ALDH2 基因型分组之间的 CRP 及 NLR 水平。本研究发现,不同基因型分组之间的 CRP 及 NLR 水平无明显差异,推测在冠状动脉粥样硬化过程中,除了 ALDH2 基因型的影响,外周环境及危险因素亦可能影响 CRP 及 NLR 的水平,从而综合影响了冠状动脉粥样硬化的发生发展。

研究表明,ALDH2 基因型还可能通过脂类及糖代谢、氧化应激反应等影响冠脉粥样硬化进程^[15]。作为氧化应激反应中的重要组成部分,SOD 在机体氧化与抗氧化平衡中扮演重要角色。因此,本研究比较了不同 ALDH2 基因型分组中 SOD 的水平,但是 GG 型与 GA+AA 型两组间的 SOD 水平未见明显差异,推测 ALDH2 可能直接作用于相关醛类,与 SOD 存在间接关系。另外,本研究对冠脉介入治疗的患者随访半年,GG 型和 GA 及 AA 型患者中胸痛再发率比较有差异,但是无统计学意义。

综上所述,本研究发现 2 支及以上冠脉病变组 GG 基因型比例低,但是不同 ALDH2 基因型的冠心病患者之间 CRP、SOD、NLR 水平及介入治疗后 6 个月内的不良事件比较无统计学差异。因此,认为不同 ALDH2 基因型可能会影响冠脉病变程度。

参考文献:

- [1] 周江,张敏,吴研,等.冠状动脉介入治疗冠心病后短期死亡风险观察及危险因素研究[J].中国现代医生,2021,59(33):50-53.
- [2] 郝一莼,宋莹,许晶晶,等.急性冠状动脉综合征类型对老年患者介入治疗远期预后的影响[J].中国分子心脏病学杂志,2021,21(3):3933-3938.
- [3] QIU M, LI Y, NA K, et al. A novel multiple risk score model for prediction of long-term ischemic risk in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the I-LOVE-IT 2 trial[J]. Front Cardiovasc Med, 2022,8:756379.
- [4] GOUDA P, SAVU A, BAINEY K R, et al. Long-term risk of death and recurrent cardiovascular events following acute coronary syndromes[J]. PLoS One,2021,16(7):e0254008.
- [5] 林加龙,徐伍,李运明,等.乙醛脱氢酶 2 基因多态性与心血管疾病的研究进展[J].河北医药,2021,43(19):3000-3005.
- [6] WANG H, LIU Z, SHAO J, et al. Pathogenesis of premature coronary artery disease: focus on risk factors and genetic variants[J]. Genes Dis, 2020,9(2):370-380.
- [7] KIM Y, YEUNG S L A, SHARP S J, et al. Genetic susceptibility, screen-based sedentary activities and incidence of coronary heart disease[J]. BMC Med,2022,20(1):188.
- [8] EBERT A D, KODO K, LIANG P, et al. Characterization of the molecular mechanisms underlying increased ischemic damage in the aldehyde dehydrogenase 2 genetic polymorphism using human induced pluripotent stem cell model system[J]. Sci Transl Med,2014,6(255):255ra130.
- [9] 高敏,夏青,刘永.全基因组关联研究在冠心病中的研究进展[J].安徽医科大学学报,2015,50(4):558-561.
- [10] TAKEUCHI F, YOKOTA M, YAMAMOTO K, et al. Genome-wide association study of coronary artery disease in the Japanese[J]. Eur J Hum Genet, 2012,20(3):333-340.
- [11] 帕丽达·阿布来提,李辉,刘莎莎,等.乙醛脱氢酶 2 基因多态性在冠心病患者传统危险因素之间的相关性研究[J].新疆医科大学学报,2020,43(10):1273-1277.
- [12] 江玲,李玉茜,刘朝中,等.乙醛脱氢酶 2 基因多态性与冠心病严重程度的相关性研究[J].安徽医科大学学报,2018,53(3):436-440.
- [13] NARIT A M, KITAGAWA K, NAGAI Y, et al. Effects of aldehyde dehydrogenase genotypes on carotid atherosclerosis[J]. Ultrasound Med Biol,2003,29(10):1415.
- [14] 康品方,戎李,孙硕,等.血清 ALDH2 和 NLRP3 活性水平在冠心病不同血管病变程度中的变化[J].蚌埠医学院学报,2020,45(7):854-858.
- [15] CHEN C H, SUN L, MOCHLY-ROSEN D. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase and cardiac diseases[J]. Cardiovasc Res,2010,88(1):51-57.

[收稿日期:2022-06-08]

[责任编辑:郭海婷 英文编辑:阳雨君]