论著

文章编号:1000-5404(2012)23-2416-05

HPA1~6、15基因多态性与急性心肌梗死相关性研究

陈 赟[1,2],曾小菁[1] (550004 贵阳,贵阳医学院医学检验系临床血液学教研室[1];100195 北京,武警总部干休所[2])

[摘要] **目的** 研究贵州地区人类血小板抗原(HPA1~6、15)基因多态性与急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)的相关性。**方法** 选择AMI患者86例(61.05±10.27岁),符合1979年WHO诊断标准,并行冠脉造影证实;对照组85例(60.74±6.88岁),排除心脑血管疾病及血栓性疾病。采用序列特异性引物-聚合酶链反应(SSP-PCR)技术扩增目的基因,进行HPA基因分型,回归分析其在AMI中的危险因素。**结果** ①与对照组比较,AMI组HPA2基因多态性差异有统计学意义($P<0.01$, $OR=34.169$,95% CI 14.553~80.221),而HPA1、3~6、15基因多态性差异无统计学意义($P>0.05$);②影响AMI发病的多因素回归分析显示:与对照组比较,AMI组中HPA1ab基因型差异无统计学意义($P>0.05$),但其在AMI发病的危险度比HPA1aa纯合子增加了4.256倍;HPA2aa基因型和HPA2b等位基因差异有统计学意义($P<0.01$,$OR=0.148$,95% CI 0.071~0.307;$P<0.01$,$OR=6.221$,95% CI 3.201~12.091)。**结论** ①HPA1ab杂合子患AMI的危险度较HPA1aa纯合子增加;②HPA2aa纯合子可能是AMI发病的保护因子,而HPA2b等位基因可能是AMI发病的独立遗传性危险因素。

[关键词] 人类血小板抗原;基因多态性;急性心肌梗死;危险因素
[中图法分类号] R195.4; R394.3; R542.22 [文献标志码] A

Correlation of human platelet alloantigens-1 to -6 and -15 polymorphisms with acute myocardial infarction

Chen Yun[1,2], Zen Xiaojing[1] ([1]Department of Hematology, Faculty of Laboratory Medicine, Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou Province, 550004; [2]Cadre Sanatorium of Armed Police Headquarters, Beijing, 100195, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation between gene polymorphism of human platelet antigens (HPA1-6, 15) in Guizhou Province and acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 86 newly diagnosed AMI patients with a mean age of 61.05±10.27 years, who were in line with 1979 WHO diagnostic criteria, identified with coronary angiography and hospitalized in our affiliated hospital form April 2010 to October 2010 were enrolled in this study. Another 85 health individuals with a mean age of 60.74±6.88 and without any cardiovascular disease and thrombosis served as control. Sequence-specific primer-polymerase chain reaction (SSP-PCR) was employed to amplify the target gene, and genotype HPA gene. Regression analysis was used to analyze whether its polymorphism was the risk factors of AMI. **Results** Compared with the control group, HPA2 polymorphism in AMI group had significantly difference ($P<0.01$, $OR=26.36$, 95% CI = 8.317 to 83.549), while HPA1,3-6, 15 gene polymorphism had no difference ($P>0.05$). Multiple regression analysis showed there was no significant difference in HPA1ab genotype between AMI group and control ($P>0.05$), but HPA1ab genotype had 4.3-fold higher risk in the incidence of AMI than HPA1aa homozygote. There was statistically significant difference in HPA2aa genotype and HPA2b allele ($P<0.01$, $OR=0.148$, 95% CI = 0.071 to 0.307; $P<0.01$, $OR=6.221$, 95% CI = 3.201 to 12.091). **Conclusion** HPA1ab heterozygous carriers have a higher risk of AMI compared with those with HPA1aa homozygote. HPA2aa homozygote may be a protective factor for AMI onset, while HPA2b allele might be an independent genetic risk factor for incidence of AMI.

[**Key words**] human platelet alloantigen; genetic polymorphism; acute myocardial infarction; risk factor

Supported by the Foundation of Guizhou Department of Science and Technology (E2009-17). Corresponding author: Zeng Xiaojing, E-mail: gyshuxueke@126.com

[基金项目] 贵州省科技厅资助基金(E2009-17)
[通信作者] 曾小菁,E-mail:gyshuxueke@126.com

血小板在急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)的病理生理学过程中起着非常重要的作用。研究[1]发现血小板通过其表面的膜糖蛋白(glycoprotein,GP)受体使血小板黏附、聚集和活化,是动脉血栓形成的主要原因之一。到目前为止,国内外专家较少研究多对HPA基因多态性与心脑血管疾病之间的关系[2-4]。本研究采用序列特异性引物-多聚酶链式反应技术[5](sequence-sepcific primers-polymerase chain reaction,SSP-PCR),对人类血小板抗原(human platelet alloantigens,HPA)1~6、15系统在同一扩增条件下进行同步扩增,采用病例对照的研究方法,探讨HPA1~6、15基因多态性与AMI发病的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象及标准

病例组:2010年4-10月在贵阳医学院附属医院心内科住院初发的AMI患者86例汉族人,其中男性68例,女性18例。患者均符合1979年世界卫生组织AMI的诊断标准,并行冠脉造影证实(1支病变17例,2支病变25例,3支病变44例);年龄36~79(61.05±10.27)岁。对照组:同期同院门诊健康体检者85例,汉族人,其中男性67例,女性18例,年龄38~70(60.74±6.88)岁。经问诊既往史、体检、实验室检查等排除心脑血管疾病、血栓性疾病、肝、肾、血液疾病和感染性疾病。

1.2 主要仪器与试剂

北京普析通用仪器有限公司TU-1810紫外可分光光度计,美国ABI公司PE9700扩增仪,德国Eppendorf公司梯度PCR扩增仪,美国Bio-Rad公司DNA成像分析器Gel Doc EQ等。西班牙Sigma公司蛋白酶K,西班牙Biowest公司琼脂糖,大连宝生物工程有限公司*Taq*聚合酶等。

1.3 主要步骤

1.3.1 DNA制备 采用酚-氯仿法提取人外周血全基因组DNA,最后将DNA溶于TE缓冲液,置于-20 ℃保存备用。

1.3.2 PCR引物序列 见表1,设计参考文献[6],内参照采用人类生长激素(human growth hormone,HGH),扩增产物长度为429 bp。由上海捷瑞生物工程有限公司合成提供。

1.3.3 PCR反应体系 10×PCR Buffer缓冲液2.5 μl,dNTP(2.5 mmol/L)0.5 μl,$MgCl_2$(25 mmol/L)2.0 μl,序列特异性引物(10 pmol/μl)1.0 μl×2,内参照引物(5 pmol/μl)0.5 μl×2,*Taq*(2.5 U/μl)0.4 μl,DNA(100 ng)1.0 μl,总体积25.0 μl。阴性对照用蒸馏水代替模板DNA。

1.3.4 PCR反应条件 7对HPA基因的同一条件下进行扩增,预变性94 ℃ 5 min,94 ℃ 30 s,60 ℃ 30 s,72 ℃ 90 s,30个循环,最后延伸72 ℃ 5 min,4 ℃保温。

1.3.5 扩增产物检测 取PCR扩增产物10 μl,在2%琼脂糖凝胶(含0.5 μg/ml溴化乙啶),0.5×TBE缓冲液的电泳槽中,恒压100 V,电泳30 min,置凝胶成像系统观察结果,并保留电泳图。

1.4 统计学方法

数据用SPSS 17.0软件进行分析,均以$\alpha=0.05$作为检验水准。基因型及基因频率采用频率计数法计算;病例组和对照组间的Hardy-Weinberg(H-W)平衡检验[7]及临床资料的差异用χ^2检验分析,基因多态性对AMI的影响程度分析采用Logistic回归分析,相对危险度以比值比(odds ratios,*OR*)及95%可信区间(confidence interval,*CI*)表示。

2 结果

2.1 DNA浓度测定结果

使用紫外分光光度法测定提取DNA纯度:*D*(260)/*D*(280)值在1.8左右,浓度为100~200 ng/μl。

2.2 HPA基因分型扩增产物鉴定

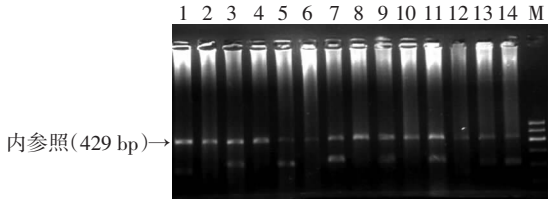
电泳结果显示每孔均可见清晰的内参照带,阴性孔中无特异性扩增带,表明无相应的基因。阳性孔中除内参照带之外,同时可见清晰、特异的扩增带(片段大小参照表1中目的条带的碱基数),表示有相应的基因。

表1 HPA1~6、15和内参照引物序列及对应目的片段碱基对数

HPA系统	HPA等位基因	特异性上游引物(5′→3′)	共同下游引物(5′→3′)	扩增产物(bp)
HPA-1	HPA-1a	ACT TAC AGG CCC TGC CTC T	AGC CGG AGT GCA ATC CTC TG	196
	HPA-1b	ACT TAC AGG CCC TGC CTC C		196
HPA-2	HPA-2a	CCC CCA GGG CTC CTG AC	GCC AGC GAC GAA AAT AGA GG	241
	HPA-2b	CCC CCA GGG CTC CTG AT		241
HPA-3	HPA-3a	GGG GGA GGG GCT GGG GA	GAC CTG CTC TAC ATC CTG GA	230
	HPA-3b	GGG GGA GGG GCT GGG GC		230
HPA-4	HPA-4a	CTG GCC ACC CAG ATG CG	GGT AGA AAG GAG CTA TAG TTT GGC GGC	252
	HPA-4b	CTG GCC ACC CAG ATG CA		252
HPA-5	HPA-5a	AGT CTA CCT GTT TAC TAT CAA AG	CTC TCA TGG AAA ATG GCA GTA C	249
	HPA-5b	AGT CTA CCT GTT TAC TAT CAA AA		249
HPA-6	HPA-6a	6aF GAC GAG TGC AGC CCC CG	CCT ATG TTT CCC AGT GGT TGC A	238
	HPA-6b	6bF GGA CGA GTG CAG CCC CCA		239
HPA-15	HPA-15a	TTC AAA TTC TTG GTA AAT CCT GT	ATG ACC TTA TGA TGA CCT ATT C	225
	HPA-15b	TTC AAA TTC TTG GTA AAT CCT GG		225
内参照(HGH)		GCC TTC CCA ACC ATT CCC TTA	TCA CGG ATT TCT GTT GTG TTT C	429

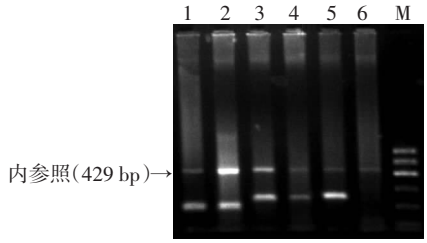
同一标本完整的HPA1～6、15等位基因PCR扩增产物的电泳结果见图1，HPA-1a、HPA-2a、HPA-3a、HPA-4a(＋)、HPA-5a、HPA-6a以及HPA-15a、HPA-15b分别出现196、241、230、252、249、238 bp和225 bp的特异性目的条带。由此可知该标本的基因型为1aa、2aa、3aa、4aa、5aa、6aa、15ab。

HPA1，2，4等位基因PCR扩增产物的电泳结果见图2，HPA-1a和1b均出现196 bp的特异性条带；HPA-2a和2b均出现241 bp的特异性条带；HPA-4a出现252 bp的特异性条带。因此该标本的基因型为1ab、2ab、4aa。



1、2：HPA-1基因；3、4：HPA-2基因；5、6：HPA-3基因；7、8：HPA-4基因；9、10：HPA-5基因；11、12：HPA-6基因；13、14：HPA-15基因；M：DNA标准(100～600 bp)

图1 同一标本HPA1～6、15分型等位基因PCR扩增产物电泳结果



1、2：HPA-1a和1b；3、4：HPA-2a和2b；5、6：HPA-4a和4b；M：DNA标准(100～600 bp)

图2 HPA1、2、4等位基因PCR扩增产物电泳结果

2.3 HPA1～6、15基因多态性在AMI组和对照组的分布

AMI组和对照组的HPA1～6、15系统等位基因频率见表2。其中HPA4和6系统只检测到a等位基因，基因频率均为1.000，未检出相应HPA-b等位基因，呈单线性分布。

以H-W平衡检验各组基因频率的结果，发现除急性心梗组中HPA2($\chi^2=53.899$，$P<0.01$)和HPA3($\chi^2=8.816$，$P<0.01$)外，急性心梗组其他系统及对照组实际基因型分布与理论基因型分布差异均无统计学意义($P>0.05$)，符合H-W平衡定律，具有人群代表性。见表3。

2.4 AMI组与对照组HPA1～6、15基因型比较

使用单因素Logistic回归分析HPA1～6、15基因多态性与AMI发病的关系，HPA2基因多态性在AMI组与对照组中差异有统计学意义($P<0.01$，$OR=34.169$，95% CI 14.553～80.221)，故HPA2基因多态性与心肌梗死有关。

2.5 HPA1～6、15基因多态性与AMI的多因素Logistic回归分析

考虑到研究的基因以及基因型较多，为排除混杂因素在统计中的影响，使用多因素Logistic回归进一步分析两者之间的关系，因HPA2bb例数只有1例，和HPA2ab一起视为2b等位基因进行研究(表4)。HPA1ab杂合子在AMI组和对照组分布差异无统计学意义($P>0.05$)，但其发病的危险度较HPA1aa纯合子增加了4.256倍；HPA2aa基因型和HPA2b等位基因在AMI组和对照组中分布差异均有显著统计学意义($P<0.01$，$OR=0.148$，95% CI 0.071～0.307和$P<0.01$，$OR=6.221$，95% CI 3.201～12.091)；其余基因型在两组中的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 各传统危险因素与AMI的关系

AMI组和对照组临床资料比较见表5。AMI组高血压病和

表2 AMI组与对照组HPA1～6、15基因型和基因频率

HPA类型	AMI组						对照组					
	基因型			合计	基因频率		基因型			合计	基因频率	
	aa	ab	bb		a	b	aa	ab	bb		a	b
HPA1	78	8	0	86	0.953	0.047	83	2	0	85	0.988	0.012
HPA2	10	76	0	86	0.558	0.442	72	12	1	85	0.919	0.081
HPA3	20	56	10	86	0.604	0.396	30	43	12	85	0.655	0.345
HPA4	86	0	0	86	1.000	0.000	85	0	0	85	1.000	0.000
HPA5	82	4	0	86	0.977	0.023	83	2	0	85	0.988	0.012
HPA6	86	0	0	86	1.000	0.000	85	0	0	85	1.000	0.000
HPA15	28	44	14	86	0.640	0.360	39	32	14	85	0.697	0.303

表3 AMI组和对照组HPA1～6、15基因H-W平衡定律检验结果

HPA类型	AMI组					对照组				
	实际值(预测值)			H-W平衡检验		实际值(预测值)			H-W平衡检验	
	aa	ab	bb	χ^2	P	aa	ab	bb	χ^2	P
HPA1	78(78.2)	8(7.6)	0(0.2)	0.205	0.651	83(83.0)	2(2.0)	0(0.0)	0.012	0.913
HPA2	10(26.8)	76(42.4)	0(16.8)	53.899	<0.01	72(71.6)	12(12.8)	1(0.6)	0.370	0.543
HPA3	20(26.8)	56(42.4)	10(16.8)	8.816	0.003	30(31.2)	43(40.6)	12(13.2)	0.299	0.585
HPA4	86(86.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.000	1.000	85(85.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.000	1.000
HPA5	82(82.0)	4(3.9)	0(0.1)	0.049	0.825	83(83.0)	2(2.0)	0(0.0)	0.012	0.913
HPA6	86(86.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.000	1.000	85(85.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.000	1.000
HPA15	14(14.5)	22(20.9)	7(7.5)	0.112	0.738	39(35.6)	32(38.8)	14(10.6)	2.626	0.105

血脂异常患者人数高于对照组，差异有统计学意义（$\chi^2 = 5.628, P < 0.05$；$\chi^2 = 9.073, P < 0.05$）。

表 4 HPA1 ~ 6、15 基因多态性与 AMI 的多因素 Logistic 回归分析

基因型	回归系数（B）	标准误（SE）	Wald 统计量	*P* 值	比值比（*OR*）	95% *CI* 下限	95% *CI* 上限
HPA1aa *			80.859	0.000			
HPA1ab	1.448	0.806	3.228	0.072	4.256	0.877	20.665
HPA2aa	−1.912	0.373	26.345	0.000	0.148	0.071	0.307
HPA2ab + 2bb	1.828	0.339	29.067	0.000	6.221	3.201	12.091
HPA3aa	−0.343	0.329	1.089	0.297	0.709	0.372	1.352
HPA3ab	0.326	0.257	1.613	0.204	1.386	0.838	2.293
HPA3bb	−0.120	0.456	0.069	0.792	0.887	0.363	2.169
HPA4aa	0.074	0.220	0.113	0.737	1.077	0.700	1.656
HPA5aa	0.024	0.224	0.012	0.913	1.025	0.661	1.589
HPA5ab	0.755	0.632	1.427	0.232	2.128	0.616	7.350
HPA6aa	0.074	0.220	0.113	0.737	1.077	0.700	1.656
HPA15aa	−0.269	0.294	0.841	0.359	0.764	0.430	1.358
HPA15ab	0.381	0.281	1.837	0.175	1.463	0.844	2.537
HPA15bb	0.062	0.410	0.023	0.879	1.064	0.477	2.375

*：HPA1aa 作为指示符，*OR* = 1.0

表 5 AMI 组和对照组临床资料的比较[例（%）]

组别	*n*	吸烟	饮酒	家族史	高血压病	糖尿病	血脂异常
对照组	85	40(47.06)	34(40.00)	12(14.12)	32(37.65)	14(16.47)	20(23.53)
AMI 组	86	52(60.47)	42(48.84)	18(20.93)	54(62.79)	26(30.23)	48(55.81)
P 值		0.196	0.386	0.397	0.019	0.131	0.003

3 讨论

血小板通过其表面的膜糖蛋白（glycoprotein，GP）受体使血小板黏附、聚集和活化，是动脉血栓形成的主要原因之一[1,8]。到目前为止，国内外专家对血小板糖蛋白复合物的多态性及与 AMI 的关系方面各自进行了深入的研究，得出的观点不完全一致。Weiss 等[9]于 1996 年报道血小板 GPⅢa 基因 Pl^{A2} 多态性与急性冠脉综合征的发生有关，Pl^{A2} 基因携带者易患 AMI。1999 年 Goodall 等[10]通过实验再次证明了上述观点。然而 Aleksic 等[11]通过对 15 792 名来自社区中动脉粥样硬化风险的前瞻性研究表明，Pl^{A2} 基因不管是杂合子或者纯合子发生冠状动脉粥样硬化性心脏病的危险概率没有增加，患冠心病的 A1A2 + A2A2 基因频率为 26.9%，而对照组为 25.9%，差异无统计学意义（$P = 0.79$）。Murata 等[12]于 1997 年首先报道在年龄≤60 岁的 44 例心绞痛或心肌梗死患者和 100 例无心脏病史的对照中，HPA-2a/2b 基因型与冠心病发病率显著相关（$P < 0.05, OR = 2.5$），与冠心病的严重程度亦显著相关。而 Candore 等[13]通过对西西里人的分析得出，<46 岁人群 HPA-2 基因多态性与患 AMI 的风险增加无相关性的结论。Lekakis 等[14]研究表明，当 HPA-3b 等位基因纯合子患急性冠脉综合征时，易发生 ST 段抬高性心肌梗死，而不易发生非 ST 段抬高心肌梗死或不稳定型心绞痛，在长期的随访过程中发生心血管事件与 HPA-3 基因无相关性。薛梅等[15]对北京、河北地区汉族人 212 例确诊冠心病患者和 106 例健康人进行 HPA-3 基因多态性检测，发现 HPA-3 多态位点基因型与冠心病发病密切相关，含有至少 1 个 HPA-3b 等位基因者较 HPA-3aa 纯合型发生冠心病风险的 2.105 倍，而冠心病患者不同病变支数基因型构成比较无显著差异。2009 年已经有报道 HPA-4、5 与血管之间的关系[8]，HAP-6、15 的基因多态性也有报道[16]，目前暂无 HPA-4 ~ 6、15 基因多态性与 AMI 的报道。

本研究结果显示，HPA-1 基因在 AMI 组与对照组的分布差异无统计学意义，但 HPA1ab 杂合子患 AMI 的危险度较 HPA1aa 纯合子增加了 4.3 倍。由于本研究例数选取的不是很多，仅为初步结果，尚需多中心联合筛查更多的目标人群，做大规模的前瞻性研究，以证实 HPA-1 基因多态性是否为 AMI 发病的一种遗传危险因素。本研究的创新点在于同时研究 HPA1 ~ 6、15 基因多态性与 AMI 发病的关系，下一步研究各基因间的相互作用对疾病发生的影响，通过对 HPA 基因多态性与 AMI 发病的关系进行单因素 Logistic 回归得出 HPA2 基因多态性在 AMI 发病中差异有显著统计学意义；进一步通过多因素 Logistic 回归排除 HPA 其他基因型混杂因素影响后，得出 HPA2aa 纯合子可能为 AMI 发病的保护因子，而 HPA2b 等位基因可能为 AMI 发病的危险因素。本研究中 HPA4 和 6 系统只检测到 a 等位基因，与文献[17]报道一致。本研究通过对 HPA 基因多态性与 AMI 发病的关系进行单因素和多因素 Logistic 回归分析，得出 HPA3、15 基因多态性在 AMI 组和对照组差异无统计学意义。和其他 HPA 基因相比，HPA3、15 的基因型更具有多态性，与文献[16]报道一致。

研究[18-20]显示，年龄、性别、吸烟饮酒、血脂异常、糖尿病、高血压等是 AMI 的传统危险因素。杨志寅等[21]应用单因素和多因素 Logistic 回归分析研究行为、遗传因素及其交互作用对急性冠脉综合征发生的作用得出：有吸烟史、高血压病史、性格急躁是急性冠脉综合征发病的危险因素。本研究表明，患高血压病或血脂异常的发生 AMI 的情况与对照组差异有高度统计学意义。本研究的对照组为正常人，得到的结果是否适应于合并其他疾病人群，有待进一步研究。虽然糖尿病患者在 AMI 组和对照组间差异无统计学意义，但仍不能否认糖尿病是 AMI 发病的危险因素。因此，控制传统危险因素无论对 AMI 的一级预防还是二级预防都是必要的。

参考文献：

[1] Bergmeier W, Piffath C L, Goerge T, *et al*. The role of platelet adhe-

sion receptor GPIbalpha far exceeds that of its main ligand, von Willebrand factor, in arterial thrombosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(45): 16900 – 16905.

[2] Abboud N, Ghazouani L, Ben-Hadj-Khalifa S, *et al*. Human platel*et al*loantigens HPA-1, HPA-2, and HPA-3 polymorphisms associated with extent of severe coronary artery disease[J]. J Thromb Thrombolysis, 2010, 29(4): 409 – 415.

[3] Saidi S, Mahjoub T, Slamia L B, *et al*. Polymorphisms of the human platel*et al*loantigens HPA-1, HPA-2, HPA-3, and HPA-4 in ischemic stroke[J]. Am J Hematol, 2008, 83(7): 570 – 573.

[4] Saidi S, Mahjoub T, Slamia L B, *et al*. Association of human platel*et al*loantigen 1 through 5 polymorphisms with ischemic stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2008, 25(1/2): 81 – 86.

[5] Nie Y M, Zhou H J, Fu Y S, *et al*. The allele frequencies of HPA 1-16 determined by PCR-SSP in Chinese Cantonese donors[J]. Transfus Med, 2010, 20(6): 376 – 382.

[6] Kupatawintu P, Nathalang O, O-Charoen R, *et al*. Gene frequencies of the HPA-1 to 6 and Gov human platelet antigens in Thai blood donors[J]. Immunohematology, 2005, 21(1): 5 – 9.

[7] 刘 红, 胡永华. 遗传流行病学研究中的H-W平衡检验[J]. 中南大学学报: 医学版, 2010, 35(1): 90 – 92, 封3.

[8] Al-Subaie A M, Fawaz N A, Mahdi N, *et al*. Human platel*et al*loantigens (HPA) 1, HPA2, HPA3, HPA4, and HPA5 polymorphisms in sickle cell anemia patients with vaso-occlusive crisis[J]. Eur J Haematol, 2009, 83(6): 579 – 585.

[9] Weiss E J, Bray P F, Tayback M, *et al*. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis [J]. N Engl J Med, 1996, 334(17): 1090 – 1094.

[10] Goodall A H, Curzen N, Panesar M, *et al*. Increased binding of fibrinogen to glycoprotein IIIa-proline33 (HPA-1b, PlA2, Zwb) positive platelets in patients with cardiovascular disease[J]. Eur Heart J, 1999, 20(10): 742 – 747.

[11] Aleksic N, Juneja H, Folsom A R, *et al*. Platelet Pl(A2) allele and incidence of coronary heart disease: results from the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study[J]. Circulation, 2000, 102 (16): 1901 – 1905.

[12] Murata M, Matsubara Y, Kawano K, *et al*. Coronary artery disease and polymorphisms in a receptor mediating shear stress-dependent platelet activation[J]. Circulation, 1997, 96(10): 3281 – 3286.

[13] Candore G, Piazza G, Crivello A, *et al*. Association between platelet glycoprotein Ib-alpha and myocardial infarction: results of a pilot study performed in male and female patients from Sicily[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1089: 502 – 508.

[14] Lekakis J, Bisti S, Tsougos E, *et al*. Platelet glycoprotein IIb HPA-3 polymorphism and acute coronary syndromes[J]. Int J Cardiol, 2008, 127(1): 46 – 50.

[15] 薛梅, 陈可冀, 殷惠军. 汉族人血小板GPⅡb HPA-3基因多态性与冠心病的相关性研究[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(10): 1898 – 1902.

[16] 刘丙现, 高广平, 王丹, 等. 中国牡丹江地区献血人群HPA基因分布特征的研究及数据库的建立[J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(3): 757 – 761.

[17] Garritsen H S, Fan A X, Bosse N, *et al*. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for genotyping of human platelet-specific antigens[J]. Transfusion, 2009, 49(2): 252 – 258.

[18] Kilbourne A M, Brar J S, Drayer R A, *et al*. Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder[J]. Psychosomatics, 2007, 48 (5): 412 – 417.

[19] Yang X, So W Y, Kong A P, *et al*. Development and validation of a total coronary heart disease risk score in type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(5): 596 – 601.

[20] Rinkuniene E, Petrulioniene Z, Laucevicius A, *et al*. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease[J]. Medicina (Kaunas), 2009, 45(2): 140 – 146.

[21] 杨志寅, 孔令斌, 崔 芬. 急性冠脉综合征发生的遗传与行为交互作用分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2010, 19(9): 776 – 780.

(**收稿**:2012-07-02;**修回**:2012-09-24)

(编辑 汪勤俭)

2013年《医学研究生学报》征稿、征订启事

《医学研究生学报》由南京军区南京总医院主办,“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊),被《中文核心期刊要目总览》收录(中文核心期刊),并先后成为美国《化学文摘》(CA)、波兰《哥白尼索引》(IC)、《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》、《中国科技资料目录(医学)》等10余种国内外知名数据库全文收录期刊。

为更好地推行服务医学研究生的办刊宗旨,我刊特设导师论坛、论著(包括基础研究、临床研究、技术创新、医学工程、药学研究、护理研究、卫生管理)、综述、论著摘要和经验荟萃等栏目,优先刊登各类国家级基金资助课题论文,对研究生毕业论文的发表开辟绿色通道,中英文稿件兼收。自2005年起增设的导师论坛栏目已吸引多位院士、博士生导师撰文发表,并成为导师传经授教的新平台。欢迎医学院士、博士生导师赐稿。

本刊为大16开,112页,月刊,每期定价10元,全年120元。欢迎订阅、交换、投稿。凡在当地邮局逾期未订者,可直接汇款到本刊编辑部订购。邮发代号:28 – 280

地址:南京市中山东路305号《医学研究生学报》编辑部 **邮编**:210002

电话:(025)80860347 **传真**:(025)84805383 E-mail:JLYB@chinajournal.net.cn