心血管疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001079

ADAMTS1基因多态性与冠心病的相关性研究

翟秀明，柳 青，丁艳辉，雷家俨，李美玲，陈小云
（重庆医科大学附属第一医院、临床研究中心，重庆 400016）

【摘 要】**目的**：探讨 ADAMTS1 基因 SNPrs428785 和 SNPrs2738 两个位点与冠心病（coronary heart disease，CHD）的相关性。**方法**：采用聚合酶链反应结合单链构象多态性和聚合酶链反应结合限制性片段长度多态性，再结合 DNA 测序技术对 315 例 CHD 患者和 355 例对照人群进行 SNPrs428785 和 SNPrs2738 检测，2 组间计数资料比较采用卡方检验，计量资料比较采用独立样本 t 检验和 Mann-Whitney U 检验分析。**结果**：SNPrs428785 在 CHD 组和对照组中基因型频率为 CC（50.2% vs 38.9%）、CG（40.3% vs. 47.9%）和 GG（9.5% vs. 13.2%），差异有统计学意义（χ^2=8.974，P=0.011），2 组间 G 等位基因频率分别为 29.7%和 37.2%，差异有统计学意义（χ^2=8.410，P=0.004），经二元 logistic 回归分析后，提示 rs428785 的基因型与冠心病的发生相关（OR=1.528，95%CI=1.086~2.150，P=0.015）。SNPrs2738 在 CHD 组和对照组中的基因型频率为 AA（74.3% vs. 78.9%）、AC（24.1% vs. 18.9%）和 CC（1.6% vs. 2.3%），差异无统计学意义（χ^2=2.998，P=0.223），A 等位基因频率分别为 86.3%和 88.3%，差异无统计学意义（χ^2=1.164，P=0.281）。**结论**：ADAMTS1 基因 SNPrs428785 多态性与冠心病发生相关，且 G 等位基因可能是冠心病的遗传易感基因，而 SNPrs2738 多态性与冠心病发生无相关性。

【关键词】含人类Ⅰ型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶-1；单核苷酸多态性；冠心病
【中图分类号】R394.3 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-08-08

Association of ADAMTS1 gene single nucleotide polymorphisms with coronary heart disease in Chinese Han population

Zhai Xiuming, Liu Qing, Ding Yanhui, Lei Jiayan, Li Meiling, Chen Xiaoyun
(*Department of Clinical Research Center, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To investigate the association of ADAMTS1 gene single nucleotide polymorphisms with atherosclerotic coronary heart disease (CHD). ***Methods***: This study includes 315 CHD and 355 control who admitted to the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. SNP rs428785 and SNP rs2738 were detected by polymerase chain reaction-single-strand conformation polymorphism (PCR-SSCP) and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP), then verified by gene sequencing techniques. Chi-square test was used to analyze the count data, Mann-Whitney U test and independent-samples T test were used to analyze the measurement data between the two groups. ***Results***: The genotype frequencies of SNP rs428785 in CHD group and the control group respectively were CC (50.2% vs. 38.9%), CG (40.3% vs. 47.9%) and GG (9.5% vs. 13.2%); there was a great statistically significance between the two groups (χ^2=8.974, P=0.011) as well as the frequency of G allele (29.7% vs. 37.2%; χ^2=8.410, P=0.004). After logistic regression analysis, CG+GG genotype of SNPrs428785 may be associated with CHD (OR=1.528, 95%CI=1.086 to 2.150, P=0.015). SNP rs2738 in CHD group and the control group were AA (74.3% vs. 78.9%), AC (24.1% vs. 18.9%) and CC (1.6% vs. 2.3%) respectively, but there was no statistically significance between the two groups (χ^2=2.998, P=0.223), and there was also no significance in frequency of A allele (86.3% vs. 88.3%; χ^2=1.164, P=0.281). ***Conclusion***: SNP rs428785 but not SNP rs2738 polymorphisms of the ADAMTS1 gene may be associated with CHD. The G allele of the SNP rs428785 may be a genetic risk factor for CHD.

【Key words】a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 1; single nucleotide polymorphism; coronary heart disease

作者介绍：翟秀明，Email：948665578@qq.com，
研究方向：医学分子遗传学。
通信作者：柳 青，Email：qingliu5566@aliyun.com。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20161215.1137.024.html
（2016-12-15）

冠心病（coronary heart disease，CHD）是一种严重危害人类健康的疾病，每年由冠心病所导致的死亡人数占所有死亡原因的首位。在我国，随着人口老龄化和生活水平的提高，冠心病发病呈逐年上升趋势[1]。研究表明，除传统的环境因素如吸烟、高血压、糖尿病、肥胖外，冠心病是由遗传因素和环境因素共同作用所导致的复杂性疾病[2-4]。冠心病的主要病理变化是由于动脉粥样硬化引起血管狭窄、冠状动脉供血不足，从而导致的心肌功能障碍和器质性病变。近年来，越来越多的研究证明，细胞外基质聚糖蛋白多糖与脂质蛋白的结合导致血管内脂质滞留，从而引起动脉粥样硬化发生[5-6]。含人类Ⅰ型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶-1（a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 1，ADAMTS-1）是一种新型 Zn^{2+} 依赖的金属蛋白酶，通过降解聚糖蛋白多糖，引起血管平滑肌细胞迁移，促进斑块纤维帽破裂及调节炎症反应等途径影响动脉粥样硬化的发生、发展[7-8]。Morrison 等[9]发现 ADAMTS1 基因 SNPrs402007 在黑种人和白种人群中与冠心病有相关性。目前国内尚无ADAMTS1基因多态性与冠心病的相关性研究，本研究拟探讨西南地区汉族人群中 ADAMTS1 基因多态性与冠心病发生的关系。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

研究对象包括 315 例冠心病患者（CHD 组）和 355 例对照人群（对照组），均为我国西南地区汉族人群，来自重庆医科大学附属第一医院心血管内科住院患者，并排除其他疾病，如：先天性心肌病、严重的肝肾功能疾病、肿瘤性疾病。冠心病患者符合以下任何一项均可纳入：①冠脉造影证实右冠状动脉、左前降支、左回旋支中任一支或一支以上血管内径狭窄大于 50%，并伴有 ST 段改变或（及）心绞痛表现，出院诊断为急性冠脉综合症；②因冠心病复发入院再次进行冠脉造影、且既往有经皮冠脉介入治疗史或冠脉搭桥手术史。对照组纳入标准：同时期内拟诊冠心病的住院患者，通过病史和器械检查不伴有其他心脏器质性病变且冠状动脉造影结果阴性。2 组的性别差异无统计学意义（P=0.626）。

1.2 方法

1.2.1 基因组 DNA 提取 抽取所有研究对象的全血 5~8 mL，EDTA-K2 抗凝，采用饱和盐析法提取全血 DNA，所有样品均在 NanoDrop-1000 微量核酸蛋白检测仪上进行检测，$A_{260\ nm}/A_{280\ nm}$ 的比值为 1.8~1.9，-80 ℃保存备用。

1.2.2 PCR 检测 根据 NCBI 数据库，使用 DANMAN 软件分别设计 ADAMTS1 基因 SNPrs428785 和 SNPrs2738 两个位点的上下游引物，两对引物均由上海英骏生物有限公司合成。SNPrs428785 的 PCR 引物序列：上游：5'-GGACAGACAAAC-GAGAGC-3'，下游：5'-CCACTACAGTTCCACCTCC-3'。SNPrs 2738 的 PCR 引物序列：上游：5'-AGCCGTCTTGCTTCACC-TT-3'，下游：5'-CCAACTTCCTTTCTTTCCTACC-3'。SNPrs 428785 和 SNPrs2738 的 PCR 反应体系：上下游引物各 0.75 μL（10 μmol/L），DNA 模板 1.0 μL，TaKaRa 公司 PremixTaq Version 2.0[dNTP（2×），Taq 酶 1.25 U/25 μL，各 0.4 mmol/L，$MgCl_2$ 3 mmol/L，PCR Buffer（2×）]7.5 μL，补充无菌水至 15 μL。SNPrs428785 的 PCR 反应过程：95 ℃，45 s；95 ℃，5 min，61 ℃，25 s；72 ℃，30 s，30 个循环；72 ℃，1 min。SNPrs2738 的 PCR 反应过程：95 ℃，45 s；95 ℃，5 min；60 ℃，45 s；72 ℃，45 s，30 个循环；72 ℃，5 min。取 PCR 产物 2 μL 在 1.5%含 Goldview 的琼脂糖凝胶中电泳（130 V，35 min），最后在成像仪中检测 PCR 产物大小及特异性。SNPrs428785 和 SNPrs 2738 的 PCR 产物大小分别为 222 bp 和 662 bp。

1.2.3 基因分型 SNPrs428785 多态性通过聚合酶链反应结合单链构象多态性（polymerase chain reaction-single-strand conformation polymorphism，PCR-SSCP）进行检测。反应体系为：PCR 反应产物 5 μL，DNA 变性上样缓冲液 5 μL（5 mmol/L EDTA，0.05%溴酚蓝，98%去离子甲酰胺，0.05%二甲苯青 FF），混匀离心至管底后，金属浴 100 ℃约 8 min，迅速置于冰上冷却 10 min，在 8%的非变性聚丙烯酰胺凝胶（TEMED 5 μL，AP 55 μL，5×TBE 1.5 mL，30%丙烯酰胺 2.0 mL，双蒸水 2.94 mL）中电泳（先 260 V，2 min 后 100 V，150 min），电泳后用 Goldview 染色 30 min，根据自动凝胶成像仪成像结果不同进行归类分组。SNPrs2738 多态性通过聚合酶链反应结合限制性片段长度多态性（polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism，PCR-RFLP）进行分析，限制性内切酶为 PvuII，酶切后的片段长度分别为 443 bp 和 219 bp。酶切体系为：PCR reaction mixture 10 μL（0.1~0.5 μg DNA），nuclease-free water 18 μL，10×Buffer G 2 μL，PvuII 1 μL，酶切体系在 37 ℃的恒温箱中 12~16 h 后在 1.5%含 Goldview 的琼脂糖凝胶中电泳（80 V，50 min），然后在自动凝胶成像仪中成像分类。

1.2.4 测序 选择 SNPrs428785 及 SNPrs2738 不同分组的部分样本通过上海英骏生物有限公司测序完成验证。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。CHD 组和对照组中的计数资料用相对数表示，两组间比较采用卡方检验分析，两组计量资料采用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验和 Mann-Whitney U 检验分析，组间基因型频率和基因型差异性比较用卡方检验分析，检验水准 α=0.05。Hardy-Weinberg 遗传平衡定律用于分析抽样基因型的群体代表性，P>0.05 时认为样本具有群体代表性。通过二元 logistic 回归分析多危险因素，P<0.05 时认为差异有统计学意义。

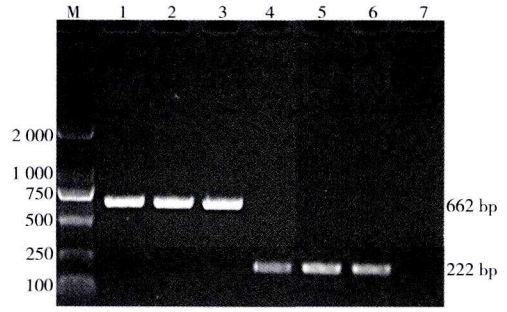
2 结 果

2.1 对照组和 CHD 组人群基本特征

2 组的性别、甘油三酯、低密度脂蛋白及载脂蛋白 B 之间无统计学差异（$P>0.05$）；年龄、吸烟史、高血压史、糖尿病史、总胆固醇、高密度脂蛋白及载脂蛋白 A 之间有统计学差异（$P<0.05$），故需要进一步对冠心病相关影响因素进行二元 logistic 回归分析。结果见表 1。

2.2 ADAMTS1 基因 2 个 SNP 位点检测结果

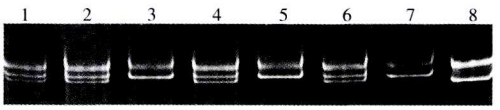
SNPrs428785 和 SNPrs2738 的 PCR 扩增产物大小及特异性如图 1 所示。SNPrs428785（C/G）3 种不同基因型结果如图 2 所示。SNPrs428785 位点 C 和 G 等位基因频率分别为 0.663 和 0.337，CC、CG 和 GG 基因型频率分别为 0.442、0.443 和 0.115。SNPrs2738（A/C）3 种不同基因型的 PCR 产物酶切电泳结果如图 3 所示。SNPrs2738 位点 A 和 C 的等位基因频率分别为 0.874 和 0.126，AA、AC 和 CC 基因型频率分别为 0.767、0.213 和 0.020。



M 为 marker；1、2、3 为 SNPrs2738；4、5、6 为 SNPrs428785；7 为阴性对照

图 1 ADAMTS1 基因 PCR 产物电泳图

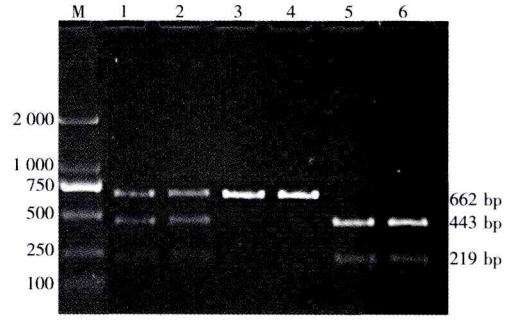
Fig.1 Electrophoregram of SNPrs428785 and SNPrs2738 PCR amplification



经测序验证 1、2、4、6 为 CG 型；3、5、7 为 CC 型；8 为 GG 型

图 2 SNP rs428785 的 PCR-SSCP 电泳图

Fig.2 Electrophoregram of SNPrs428785 PCR-SSCP amplification



M 为 marker；1、2 为 AC 型；3、4 为 AA 型；5、6 为 CC 型

图 3 SNPrs2738 酶切产物电泳图

Fig.3 Electrophoregram of SNPrs2738 enzyme-digested fragments

2.3 2 组间等位基因频率及基因型的比较

2 个 SNP 位点在 CHD 组和对照组中的基因型和等位基因分布都符合 Hardy-Weinberg 平衡（SNPrs428785 的基因型：$\chi^2=0.368$，$P=0.544$；$\chi^2=0.224$，$P=0.636$；SNPrs2738 的基因型：$\chi^2=0.173$，$P=0.678$；$\chi^2=2.620$，$P=0.106$），P 值均大于 0.05，表明研究对象来自同一孟德尔群体，群体基因遗传平衡，可进一步进行研究。SNPrs428785 位点 CC、CG 和 GG 在 CHD 组中的基因型频率分别为 0.502、0.403 和 0.095，在对照组中的频率分别为 0.389、0.479 和 0.132，差异有统计学意义（$\chi^2=8.974$，$P=0.011$），2 组间 G 等位基因频率分别为 0.297 和 0.372，差异有统计学意义（$\chi^2=8.410$，$P=0.004$），与对照组比较，CHD 组

表 1 CHD 组和对照组的一般临床资料的比较

Tab.1 Comparison of clinical data between CHD group and control

项目	冠心病组（n=315）	对照组（n=355）	检验值	P 值
男/女	168/147	196/159	0.237[a]	0.626[a]
年龄（岁）	66.55 ± 10.25	62.20 ± 9.92	5.583	0.000
吸烟史（%）	54.0	27.0	50.547[a]	0.000[a]
高血压病史（%）	65.4	47.6	21.437[a]	0.000[a]
糖尿病史（%）	32.7	18.3	18.392[a]	0.000[a]
甘油三酯（mmol/L）	1.44 ± 0.77	1.44 ± 0.76	0.154[b]	0.877[b]
总胆固醇酯（mmol/L）	3.95 ± 0.96	4.21 ± 1.00	−3.383	0.001
高密度脂蛋白（mmol/L）	1.15 ± 0.32	1.30 ± 0.34	−5.844[b]	0.000[b]
低密度脂蛋白（mmol/L）	2.44 ± 0.83	2.51 ± 0.88	−1.002	0.317
ApoA1（g/L）	1.26 ± 0.25	1.40 ± 0.27	−7.018	0.000
ApoB（g/L）	0.80 ± 0.24	0.83 ± 0.28	−1.364	0.173

注：a 表示 χ^2 值，b 表示 Mann-Whitney U 检验值，其他均为 t 检验统计量值

表 2 CHD 组和对照中 rs428785 和 rs2738 的基因型频率及等位基因频率

Tab.2 Genotypes and alleles frequencies of rs428785 and rs2738 between CHD group and control

SNP位点		CHD组(n=315)	对照组(n=355)	χ^2值	P值
rs428785					
基因型频率	CC(n,%)	158(50.2)	138(38.9)	8.974	0.011
	CG(n,%)	127(40.3)	170(47.9)		
	GG(n,%)	30(9.5)	47(13.2)		
等位基因频率	C(n,%)	443(70.3)	446(62.8)	8.410	0.004
	G(n,%)	187(29.7)	264(37.2)		
	CC+CG/GG	285/30	308/47	2.265	0.132
	CC/CG+GG	158/157	138/217	8.620	0.003
rs2738					
基因型频率	AA(n,%)	234(74.3)	280(78.9)	2.998	0.223
	AC(n,%)	76(24.1)	67(18.9)		
	CC(n,%)	5(1.6)	8(2.3)		
等位基因频率	A(n,%)	544(86.3)	627(88.3)	1.164	0.281
	C(n,%)	86(13.7)	83(11.7)		
	AA+AC/CC	310/5	347/8	0.389	0.533
	AA/AC+CC	234/81	280/75	1.966	0.161

的 CC+CG 基因型构成比相对较高，两组间差异无统计学意义（χ^2=2.265，P=0.132），但 CG+GG 基因型构成比相对较低，两组间差异有统计学意义（χ^2=8.620，P=0.003）。SNPrs2738 位点 AA、AC 和 CC 在 CHD 组中的基因型频率分别为 0.743、0.241 和 0.016，在对照组中的基因型频率分别为 0.789、0.189 和 0.023，差异无统计学意义（χ^2=2.998，P=0.223），两组间 A 等位基因频率分别为 0.863 和 0.883，差异无统计学意义（χ^2=1.164，P=0.281），与对照组相比较，CHD 组无论是 AA+AC 基因型还是 AC+CC 基因型相对构成比都比较高，两组间差异均无统计学意义（AA+AC/CC：χ^2=0.389，P=0.533；AA/AC+CC：χ^2=1.966，P=0.161）。见表 2。

2.4 冠心病相关危险因素的二元 logistic 回归分析

运用向后逐步回归法筛选影响冠心病发生的主要危险因素。年龄、吸烟、高血压、糖尿病、载脂蛋白 A、总胆固醇、高密度脂蛋白、SNPrs428785 的基因型归类为虚拟变量，4 个分类变量频数和参数编码见表 3；冠心病分组情况作为因变量定义为二元变量，对照组赋值 0，CHD 组赋值 1。

校正后，除总胆固醇和高密度脂蛋白 P 值大于 0.05 外，其他因素包括年龄、吸烟、高血压、糖尿病、载脂蛋白 A 及 SNPrs428785 的 CG+GG 基因型 P 值均小于 0.05，说明冠心病的发生是由环境因素和遗传因素共同作用的结果。Rai 等[10]研究发现，ApoA1 基因多态性（+83 C>T）与冠心病的发生相关联，本文研究结果表明 SNPrs428785 的 G 等位基因也可能是冠心病发生的遗传因素。具体结果见表 4。

表 3 分类变量频数和参数编码

Tab.3 The frequency and parameter coding of four categorical variables

自变量		频数	参数编码
Rs428785基因型	CC	296	1
	CG+GG	374	0
高血压	否	295	1
	是	375	0
糖尿病	否	502	1
	是	168	0
吸烟	否	404	1
	是	266	0

表 4 冠心病相关危险因素的 logistic 回归分析

Tab.4 Logistic regression analysis of risk factors for coronary heart disease

变量	B	SE	$Wals$	df	P值	OR值	95% CI	
							下限	上限
年龄	0.041	0.009	20.221	1	0.000	1.042	1.023	1.061
吸烟	−1.177	0.186	40.107	1	0.000	0.308	0.214	0.444
高血压	−0.621	0.181	11.787	1	0.001	0.537	0.377	0.766
糖尿病	−0.650	0.201	10.441	1	0.001	0.522	0.352	0.774
APOA1	−1.427	0.352	16.436	1	0.000	0.240	0.120	0.478
CG+GG	0.424	0.174	5.933	1	0.015	1.528	1.086	2.150
常量	0.412	0.783	0.277	1	0.599	1.510		

3 讨 论

ADAMTS1 属于 Zn^{2+}依赖的金属蛋白酶家族，定位于人染色体 21q21.2，包含有 9 个外显子，编码含 967 个氨基酸的蛋白质，分子量约为 105 kD。广泛存在于哺乳动物和无脊椎动物体内。ADAMTS1 是一个与炎症相关的分泌型蛋白，主要通过 I 型血小板结合蛋白基序（thrombospondin motifs 1，TSP1）区域与细胞外基质中的多聚糖蛋白 Versican、Brevican 和 Aggrecan 发生作用，从而参与一系列生理和病理过程[11-12]。ADAMTS1 早已被证明是一个与动脉粥样斑块相关的基因，可以与一系列炎症细胞因子如肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-1β 等共同参与内皮细胞的损伤过程[13]，通过降解细胞外基质促进血管平滑肌细胞的迁移，加速蛋白酶的释放来破坏斑块纤维帽的稳定性等[14]。Jönsson-Rylander 等[15]发现在转 ADAMTS1 基因 ApoE 敲除小鼠颈动脉结扎模型中，ADAMTS1 基因不仅在小鼠动脉内膜的血管平滑肌细胞和泡沫细胞内有高表达，而且在人的冠状动脉血管斑块内表达比正常血管高。Pelisek 等[16]对人冠状动脉斑块免疫组化染色进一步证实 ADAMTS1 在不稳定性斑块中比在稳定性板块中表达增高，表明 ADAMTS1 基因在冠心病发生过程中具有一定的作用。Pehlivan 等[17]经临床试验证明，ADAMTS1 可以被视为心肌梗死后鉴别诊断的新标记。

ADAMTS1 的表达与多种因素有关，包括多种细胞因子，microRNA 及基因自身多态性等。在单核细胞转变为巨噬细胞的过程中，转化生长因子-β（transforming growth factor，TGF-β）可以刺激ADAMTS1 表达上调，而干扰素-γ（interferon-γ，IFN-γ）则相反[18]。在人脐静脉内皮细胞和平滑肌细胞内，肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素 1β（interleukin 1，IL1-β）等都能诱导ADAMTS1 的表达升高，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）不仅能通过蛋白酶 C 信号引起 ADAMTS1 蛋白高表达来抑制内皮细胞的增殖，还可以作用于 ADAMTS1 基因的启动子区域-302 和-294 使 ADAMTS1 表达增高[19-20]；miR-365 在乳腺癌中过表达作用于 ADAMTS1 基因促进癌细胞的增殖和侵袭[21]，但是在平滑肌细胞内，哪类 microRNA 可以发挥作用还有待进一步研究；Morrison 等[9]通过对 10 311 个白种人和 3 596 个黑种人进行基因遗传风险评分（genetic risk score，GRS）研究，发现 ADAMTS1 基因的 SNPrs402007 和 SNPrs428785 的多态性与冠心病发生相关。Peters 等[22]对 668 例心肌梗死患者使用他汀类药物治疗时发现具有 SNPrs402007 位点 CC 基因型的患者比 CG 和 GG 基因型患者的治疗效果更好，提示 SNPrs402007 位点的突变可能影响了 ADAMTS1 蛋白的表达，从而促进动脉粥样硬化的形成和发展，增加了冠心病的患病风险。值得一提的是 SNPrs402007 和 SNPrs428785 是 2 个完全连锁不平衡的多态性位点（$D'=1.0$，$r^2=1.0$），SNPrs402007 位于 ADAMTS1 基因的 5'-UTR，而 SNPrs428785 位于 ADAMTS1 基因的第 9 号外显子，属于蛋白编码序列区域。SNPrs428785 的 G 到 C 突变使位于 ADAMTS1 蛋白质一级结构中第 227 的丙氨酸变为脯氨酸，ADAMTS1 蛋白质结构的改变会导致 ADAMTS1 蛋白质的功能发生改变，但该氨基酸的变化是否加速了动脉粥样硬化纤维斑块的破裂从而促进冠心病发生尚需进一步研究。

本研究通过对 ADAMTS1 基因的 2 个 SNP 多态性位点进行研究发现，位于蛋白编码序列区域的 SNPrs428785 多态性在 CHD 组和对照组中的基因型分别为 CC（50.2% vs. 38.9%）、CG（40.3% vs. 47.9%）、GG（9.5% vs. 13.2%），经卡方检验 P 值小于 0.05，两组间差异有统计学意义，经二元 logistic 回归分析后，发现 CG+GG 基因型在两组间的差异仍具有统计学意义，提示 SNPrs428785 的多态性可能与冠心病的发生有关系，且 G 等位基因可能是冠心病的遗传易感基因。本次研究 SNPrs428785 的等位基因频率分别为是 C（0.663）和 G（0.337），与 NCBI 报道的亚洲人群基因型频率基本一致，而 Morrison 等[9]在黑种人群和高加索人群中报道的等位基因频率分别为 C（0.22）和 G（0.78），本研究与 Morrison 等的结果[9]不同可能与研究人群、地域差异及样本量大小有关系。而位于 3'-UTR 的 SNPrs2738 多态性在 CHD 组和对照组中的基因型分别为 AA（74.3% vs. 78.9%）、AC（24.1% vs. 18.9%）、CC（1.6% vs. 2.3%），经卡方检验 P 值大于 0.05，表明 SNPrs2738 多态性与冠心病无相关性。

综上所述，本文所研究的 2 个 SNP 位点只有 SNPrs428785 的多态性与中国西南地区汉族人群动脉粥样硬化性心脏病的发病相关，且 G 等位基因可能是冠心病的遗传易感基因。SNPrs428785 多态性位点的错义突变使 ADAMTS1 蛋白质的氨基酸构成发生了改变，但氨基酸序列的变化对蛋白质结构功能的影响尚不清楚。在此基础上，将进一步探索该位点的错义突变对 ADAMTS1 蛋白质功能的影响。

参 考 文 献

[1] 胡东生，顾东风. 中国 1980-2010 年心血管疾病流行病学研究回顾[J]. 中华流行病学杂志，2011，32(11)：1059-1064.

[2] Feig JE，Hewing B，Smith JD，et al. High-density lipoprotein and atherosclerosis regression：evidence from preclinical and clinical studies [J]. Circ Res，2014，114(1)：205-213.

[3] Prins BP，Lagou V，Asselbergs FW，et al. Genetics of coronary artery disease：genome-wide association studies and beyond[J]. Atherosclerosis，2012，225(1)：1-10.

[4] De Schutter A，Lavie CJ，Milani RV. The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease -the obesity paradox[J]. Prog Cardiovasc Dis，2014，56(4)：401-408.

[5] Wight TN，Merrilees MJ. Proteoglycans in atherosclerosis and restenosis：key roles for versican[J]. Circ Res，2004，94(9)：1158-1167.

[6] Nakashima Y，Wight TN，Sueishi K. Early atherosclerosis in humans：role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans[J]. Cardiovasc Res，2008，79(1)：14-23.

[7] Salter RC，Ashlin TG，Kwan AP，et al. ADAMTS proteases：key roles in atherosclerosis?[J]. J Mol Med(Berl)，2010，88(12)：1203-1211.

[8] Kelwick R，Desanlis I，Wheeler GN，et al. The ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) family[J]. Genome Biol，2015，16：113.

[9] Morrison AC，Bare LA，Chambless LE，et al. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score：the Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. Am J Epidemiol，2007，166(1)：28-35.

[10] Rai TS，Khullar M，Sehrawat BS，et al. Synergistic effect between apolipoprotein E and apolipoprotein A1 gene polymorphisms in the risk for coronary artery disease[J]. Mol Cell Biochem，2008，313(1-2)：139-146.

[11] Gerhardt S，Hassall G，Hawtin P，et al. Crystal structures of human ADAMTS-1 reveal a conserved catalytic domain and a disintegrin-like domain with a fold homologous to cysteine-rich domains[J]. J Mol Biol，2007，373(4)：891-902.

[12] Stanton H，Melrose J，Little CB，et al. Proteoglycan degradation by the ADAMTS family of proteinases[J]. Biochim Biophys Acta，2011，1812 (12)：1616-1629.

[13] Ng YH，Zhu H，Pallen CJ，et al. Differential effects of interleukin-1beta and transforming growth factor-beta1 on the expression of the inflammation-associated protein，ADAMTS-1，in human decidual stromal cells in vitro[J]. Hum Reprod，2006，21(8)：1990-1999.

[14] van Hinsbergh VW，Koolwijk P. Endothelial sprouting and angiogenesis：matrix metalloproteinases in the lead[J]. Cardiovasc Res，2008，78(2)：203-212.

[15] Jönsson-Rylander AC，Nilsson T，Fritsche-Danielson R，et al. Role of ADAMTS-1 in atherosclerosis：remodeling of carotid artery，immunohistochemistry，and proteolysis of versican[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2005，25(1)：180-185.

[16] Pelisek J，Deutsch L，Ansel A，et al. Expression of a metalloproteinase family of ADAMTS in human vulnerable carotid lesions[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown)，2015(Epub ahead of print).

[17] Pehlivan S，Gurses MS，Ural MN，et al. The role of ADAMTS1 and versican in human myocardial infarction：a postmortem study[J]. Lab Med，2016，47(3)：205-212.

[18] Ashlin TG，Kwan AP，Ramji DP. Regulation of ADAMTS-1，-4 and -5 expression in human macrophages：differential regulation by key cytokines implicated in atherosclerosis and novel synergism between TL1A and IL-17[J]. Cytokine，2013，64(1)：234-242.

[19] Xu Z，Yu Y，Duh EJ. Vascular endothelial growth factor upregulates expression of ADAMTS1 in endothelial cells through protein kinase C signaling[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci，2006，47(9)：4059-4066.

[20] Oller J，Alfranca A，Méndez-Barbero N，et al. C/EBPβ and Nuclear Factor of Activated T Cells Differentially Regulate Adamts-1 Induction by Stimuli Associated with Vascular Remodeling[J]. Mol Cell Biol，2015，35(19)：3409-3422.

[21] Li M，Liu L，Zang W，et al. miR 365 overexpression promotes cell proliferation and invasion by targeting ADAMTS-1 in breast cancer[J]. Int J Oncol，2015，47(1)：296-302.

[22] Peters BJ，Rodin AS，Klungel OH，et al. Variants of ADAMTS1 modify the effectiveness of statins in reducing the risk of myocardial infarction[J]. Pharmacogenet Genomics，2010，20(12)：766-774.

（责任编辑：冉明会）