

环氧化酶-2 基因-765G>C 和前列环素合酶基因 C1117A 多态性与新疆维吾尔族人群心肌梗死的相关性研究

谢翔 马依彤 付真彦 杨毅宁 王迎洪 陈邦党 刘芬

【摘要】 目的 探讨环氧化酶-2(COX-2)基因 -765G>C 和前列环素合酶(PGIS)基因 C1117A 多态性与新疆维吾尔族人群心肌梗死的相关性。方法 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性方法,对新疆维吾尔族 178 例心肌梗死患者和 175 名健康体检者 COX-2 基因 -765G>C 和 PGIS 基因 C1117A 多态性进行检测,同时进行血清 6-酮-前列环素 $F_{1\alpha}$ 水平及其他生化指标测定。结果 (1) PGIS 基因 C1117A 不同基因型在心肌梗死组和健康对照组中频率分别为:CC 型 75.84% 和 64.57%, CA 型 17.42% 和 28.29%, AA 型 6.74% 和 9.14%, 两组基因型和等位基因频率差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); (2) COX-2 基因 -765GG 基因型在心肌梗死组为 78.65%, 明显高于对照组 (55.43%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 但 -765GC 和 -765CC 基因型在心肌梗死组分布频率 (19.66% 和 1.69%) 明显低于健康对照组 (34.86% 和 9.71%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且等位基因频率差异亦有统计学意义 ($P < 0.01$); (3) 联合基因分析显示, 心肌梗死组 PGIS 基因 1117CC 基因型 + COX-2 基因 -765GG 基因型频率显著高于对照组 ($P < 0.01$), 具有该联合基因型者发生心肌梗死的风险 ($OR = 3.87$) 明显高于单独具有 PGIS 基因 1117CC 基因型 ($OR = 1.72$) 或 COX-2 基因 -765GG 基因型 ($OR = 2.94$) 者; (4) 心肌梗死组 6-酮-前列环素 $F_{1\alpha}$ 水平较对照组降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 在 PGIS 基因 C1117A 不同基因型之间及 COX-2 基因 -765G>C 不同基因型之间, 6-酮-前列环素 $F_{1\alpha}$ 水平的差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 但具有 COX-2 基因 -765GG + PGIS 基因 1117CC 联合基因型者 6-酮-前列环素 $F_{1\alpha}$ 水平明显低于其他基因型, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 PGIS 基因 CC 基因型和 C 等位基因及 COX-2 基因 -765GG 基因型和 G 等位基因与新疆维吾尔族人群心肌梗死的发生具有相关性; 携带 COX-2 基因 -765GG + PGIS 基因 CC 联合基因型者发生心肌梗死的风险显著增加, 可能和该联合基因型导致的血清前列环素水平降低有关; COX-2 基因 -765CC 基因型和 C 等位基因可能是新疆维吾尔族人群心肌梗死发生的保护因子。

【关键词】 心肌梗死; 基因多态性; 维吾尔族

Study on the association of cyclooxygenase-2 -765G>C and prostacyclin synthase C1117A polymorphisms and the risk of myocardial infarction in Uigur population of Xinjiang, China XIE Xiang, MA Yi-tong, FU Zhen-yan, YANG Yi-ning, WANG Ying-hong, CHEN Bang-dang, LIU Fen. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China
Corresponding author: MA Yi-tong, Email: myt-xj@163.com

【Abstract】 **Objective** The purpose of this study was to investigate the association of genetic polymorphism of cyclooxygenase-2 and prostacyclin synthase with myocardial infarction (MI) in Uigur population in Xinjiang. **Methods** 178 patients with MI and 175 healthy control subjects were detected on the genetic polymorphism of cyclooxygenase-2 and prostacyclin synthase by polymerase chain reaction-based restriction fragment length polymorphism. Other serum 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ concentration and biochemical indicators were detected in all the subjects. **Results** (1) The genotype distributions of the control group and MI group were in the Hardy-Weinberg equilibrium. The frequencies of CC, CA and AA genotype of prostacyclin synthase were 75.84%, 17.42% and 6.74% in MI group while they were 64.57%, 28.29% and 9.14% in controls respectively. There was significant difference in frequencies of CC genotype and C

基金项目:新疆维吾尔自治区高校科研计划创新群体基金资助项目(XJEDU 2005 G03)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院心脏中心冠心病科

通讯作者:马依彤, Email: myt-xj@163.com

allele as well as CA and AA genotypes between controls and MI cases. (2) The frequencies of -765GG, -765GC and -765CC genotype of cyclooxygenase-2 were 78.65%, 19.66% and 1.69% in MI group while they were 55.43%, 34.86% and 9.71% in controls respectively. There was significant difference in frequencies of three genotypes and alleles between the two groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). (3) In combined genotype analysis, the genotype of PGIS CC + COX-2 -765GG was significantly higher in patients with MI than in control subjects ($P < 0.05$). The odds ratio estimated through combined analysis of the PGIS CC and COX-2 -765GG genotypes ($OR = 3.87$) markedly increased when compared with that estimated separately from the PGIS CC ($OR = 1.72$) or COX-2 -765GG ($OR = 2.94$) genotype. (4) There was a significant difference in serum 6-keto-PGF_{1 α} level between MI group and control group ($P < 0.05$), but there were no differences found in every genotype of PGIS and COX-2 gene ($P > 0.05$). In the cases with both COX-2 -765GG and PGIS CC genotypes, the serum 6-keto-PGF_{1 α} levels was lower than that of others ($P < 0.05$). **Conclusion** The CC genotype and C allele of prostacyclin synthase, -765GG genotype and G allele of COX-2 might serve as risk factors of MI of Uigur population in Xinjiang. Populations with both COX-2 -765GG and PGIS CC genotypes were more at risk with MI than others which might be resulted from the decreased serum 6-keto-PGF_{1 α} concentration. The -765CC genotype and C allele of COX-2 gene might have protective functions on MI among Uigur population in Xinjiang.

[Key words] Myocardial infarction; Gene polymorphism; Uigur

近年研究表明, 心肌梗死是一种多因素疾病, 其中个体遗传基因和环境因素的共同作用可能是其主要的发病机制^[1,2]。分子流行病学研究表明, 某些基因的变异, 包括肾素-血管紧张素系统、脂质代谢系统、凝血和纤溶系统及炎症相关因子等基因多态性可以增加冠心病的危险^[3,6]。前列环素(PGI₂)具有显著而广泛的血管扩张作用, 同时还能抑制血小板的粘附和聚集以及阻止平滑肌细胞的迁移和增生等作用^[7], 有利于阻止动脉粥样硬化的发生、发展。前列环素合酶(PGIS)是前列环素合成的限速酶, 能催化前列腺素 H₂(PGH₂)生成 PGI₂。而环氧合酶(COX)是前列腺素生物合成的限速酶, 具有 COX-1 和 COX-2 两种亚型, 其中后者和心血管疾病的发生具有密切的关系^[8]。目前关于 PGIS 基因多态性和心血管疾病的研究还较少见, 对于 PGIS 和 COX-2 基因多态性的联合分析在国内外还未见报道。本研究对 178 例维吾尔族心肌梗死患者和 175 名健康对照组 PGIS 基因 C1117A 多态性和 COX-2 基因 -765G>C 多态性进行分析, 探讨其与新疆维吾尔族人群心肌梗死的相关性及对血清前列环素水平的影响。

资料与方法

1. 临床资料: 心肌梗死组(MI 组)共 178 例, 选自 2006 年 1 月至 2007 年 10 月在新疆医科大学第一附属医院心脏中心住院患者, 男 108 例, 女 70 例, 年龄 64 岁 ± 12 岁, 符合 WHO 关于缺血性心脏病的命名和诊断标准, 且经冠状动脉造影证实。其中单支病变者 78 例, 双支病变者 61 例, 多支病变者 39 例, 累及左主干者计为多支病变。资料不全者及合

并主动脉夹层、风湿性心脏病、先天性心脏病、多脏器功能衰竭等疾病之一者予以排除。对照组共 175 名, 选择有冠状动脉造影资料且结果阴性、无心血管疾病史及心血管疾病家族史的健康人群, 其中男性 101 名、女性 74 名, 年龄 63 岁 ± 11 岁。经详细的病史询问, 体格检查及胸片、标准 12 导联心电图、肝胆 B 超、血尿粪常规、血生化检查均未见异常。两组均为维吾尔族人群, 年龄构成比和性别构成比均匹配, 具有均衡性, 在入组前签署知情同意书。

2. 方法:

(1) DNA 提取: 清晨空腹采集外周静脉血 4 ml, K₂-EDTA 抗凝, 3000 r/min 离心分离血浆和红细胞, -80℃ 冻存储备用。统一采用全血基因组提取试剂盒(北京百泰克生物技术有限公司), 按照说明书步骤进行 DNA 提取。

(2) PGIS 基因多态性检测: 引物参考文献[9]设计。上游引物(P₁): 5'-TGG CAT ATG AGC AGG TGA AGG G-3'; 下游引物(P₂): 5'-CCA CGT CGC AGG TTG AAT TGT-3' (由上海生工生物工程技术服务有限公司合成)。反应体系为 50 μl, 包括 10 × PCR buffer 5 μl, Mg²⁺ 3 μl, 10 mmol/L dNTPs 2 μl, 引物 P₁、P₂ 各 2 μl (10 pmol/μl), DNA 模板 1.5 μl, Pfu DNA 聚合酶 2.5 U (0.5 μl), 体积不足部分用双蒸水补足。PCR 扩增条件为: 94℃ 预变性 3 min, 96℃ 变性 30 s, 55℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 45 s, 循环 35 次, 最后 72℃ 延伸 7 min。PCR 产物进行 BsmA I 酶切分型, 总反应体系 30 μl, 包括 PCR 产物 10 μl, 10 × buffer 2 μl, BsmA I 限制性内切酶 2 U (Fermentas 公司), 三蒸水 18 μl, 37℃ 水浴过夜 (16 h), 3% 琼脂糖凝胶(溴化乙锭染色), 80 V 电泳

45 min,紫外线下观察,摄影。将 PCR 产物及酶切产物与 DNA 片段长度标准物比较以鉴定基因型。

(3) COX-2 基因多态性检测:引物参考文献 [10]设计。上游引物(P₁):5'-ATT CTG GCC ATC GCC GCT TC-3';下游引物(P₂):5'-CTC CTT GTT TCT TGG AAA GAG ACG-3'(由上海生工生物工程技术有限公司合成)。反应体系为 50 μl,包括 10× PCR buffer 5 μl, Mg²⁺ 3 μl, 10 mmol/L dNTPs 2 μl,引物 P₁、P₂ 各 2 μl(10 pmol/μl),DNA 模板 1.5 μl,Pfu DNA 聚合酶 2.5 U(0.5 μl),体积不足部分用双蒸水补足。PCR 扩增条件为:95℃ 预变性 3 min,94℃ 变性 30 s,59℃ 退火 30 s,72℃ 延伸 45 s,循环 35 次,最后 72℃ 延伸 7 min。PCR 产物进行 Bsh 1236I 酶切分型,总反应体系 30 μl,包括 PCR 产物 10 μl,10× buffer 2 μl,Bsh 1236I 限制性内切酶 2 U(Fermentas 公司),三蒸水 18 μl,37℃ 水浴 8 h,3% 琼脂糖凝胶(溴化乙锭染色),80 V 电泳 45 min,紫外线下观察,摄影。将 PCR 产物及酶切产物与 DNA 片段长度标准物比较以鉴定基因型。

(4) 血生化指标检测:由新疆医科大学第一附属医院检验中心统一测定生化指标。血清 6-酮-PGF_{1α} 水平测定采用放免测定试剂盒(北京东亚免疫技术研究所提供),按试剂盒说明书操作。

3. 统计学分析:数据处理利用 SPSS 13.0 软件完成,用 Hardy-Weinberg 平衡检验样本的群体代表性,各组基因型和等位基因频率差异比较用 χ² 检

验,计量资料的比较用 t 检验和方差分析,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. Hardy-Weinberg 平衡检验:PGIS 基因 C1117A 基因型和 COX-2 -765G>C 基因型分布在 MI 组和对照组均符合 Hardy-Weinberg 平衡,具有群体代表性。

2. 临床资料比较:MI 组患者中吸烟和血压、TG、胆固醇水平升高及高尿酸血症者明显高于对照组(P < 0.05 或 P < 0.01),见表 1。

3. 基因多态性分析:

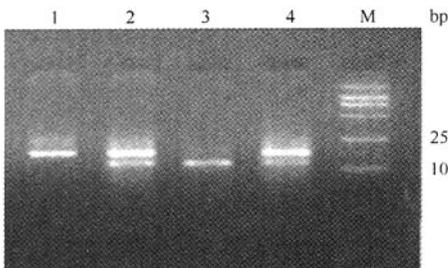
(1) PGIS 基因 C1117A 多态性分析:PCR 扩增产物片段长度为 175 bp,包含 BsmA I 酶切片段。AA 基因型(野生型)的扩增产物可被完全切断,电泳可见 151 bp 片段(24 bp 片段在琼脂糖凝胶中不显影);AC 基因型为杂合子,可见 175 bp 和 151 bp 两种片段,CC 基因型(突变纯合子)不能被酶切断,仅见 175 bp 一种片段(图 1)。

(2) COX-2 基因-765G>C 多态性分析:PCR 扩增产物片段长度为 157 bp,包含 Bsh 1236I 酶切片段。GG 基因型(野生型)的扩增产物可被完全切断,电泳可见 134 bp 片段(23 bp 片段在琼脂糖凝胶中不显影);GC 基因型为杂合子,可见 157 bp 和 134 bp 两种片段,CC 基因型(突变纯合子)不能被酶切断,仅见 157 bp 一种片段(图 2)。

表1 两组一般资料比较

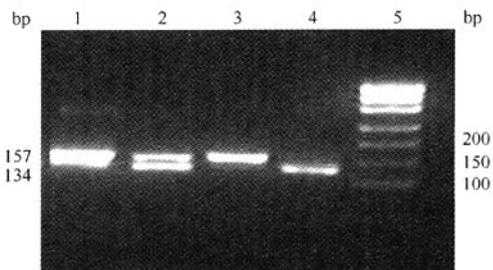
组别	年龄(岁)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	尿酸(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	TG(mmol/L)	吸烟(%)	饮酒(%)
MI 组	64 ± 12	138 ± 21.3	87.0 ± 12.4	346.4 ± 112.1	4.6 ± 1.3	1.70 ± 0.40	54.4	48.8
对照组	63 ± 11	113 ± 18.4	70.3 ± 10.7	306.1 ± 97.7	4.2 ± 1.1	1.40 ± 0.31	33.0	50.0
P 值	0.4143	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.758

注:1 mm Hg = 0.133 kPa



注:1:AA 型;2,4:CA 型;3:CC 型;M:DNA Marker

图1 前列环素合酶基因 8 号外显子 C1117A PCR 产物各基因型酶切片段电泳结果(3% 琼脂糖,溴化乙锭染色)



注:1:PCR 产物;2:GC 型;3:CC 型;4:GG 型;5:DNA Marker

图2 COX-2 基因-765G>C PCR 产物各基因型酶切片段电泳结果(3% 琼脂糖,溴化乙锭染色)

4. 基因频率分布:

(1)PGIS 基因型频率及等位基因频率分布:MI 组与正常对照组均以 CC 型为主,等位基因频率均以 C 为主。MI 组和正常对照组 CC 基因型频率分布差异有统计学意义($P < 0.05$),且 C 等位基因频率在两组人群中的分布差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表2 MI 组与对照组 PGIS 基因 8 号外显子 C1117A 多态性分布

组别	例数	基因型			等位基因	
		CC	AC	AA	A	C
MI 组	178	135(75.84) ^a	31(17.42)	12(6.74)	55(15.45)	301(84.55) ^b
对照组	175	113(64.57)	46(28.29)	16(9.14)	78(22.29)	272(77.71)

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)。与对照组比较:^a $\chi^2 = 4.8388, P = 0.0278$;^b $\chi^2 = 4.9567, P = 0.0260$

(2)COX-2 基因型频率及等位基因频率分布:COX-2 基因 -765GG 基因型在 MI 组为 78.65%,明显高于对照组(55.43%),差异有统计学意义($P < 0.01$),但-765GC和-765CC基因型在 MI 组分布频率(19.66%和1.69%)明显低于健康对照组(34.86%和9.71%),差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且等位基因频率差异亦有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

表3 MI 组与对照组 COX-2 基因-765G>C 多态性分布

组别	例数	基因型			等位基因	
		GG	GC	CC	G	C
MI 组	178	140(78.65) ^a	35(19.66) ^b	3(1.69) ^c	315(88.48) ^d	41(11.52)
对照组	175	97(55.43)	61(34.86)	17(9.71)	255(72.86)	95(27.14)

注:括号内外数据同表 2。与对照组比较:^a $\chi^2 = 21.5709, P < 0.001$;^b $\chi^2 = 10.2893, P = 0.0013$;^c $\chi^2 = 10.6431, P = 0.0011$;^d $\chi^2 = 57.4592, P < 0.001$

5. COX-2 和 PGIS 基因多态性联合分析:单基因分析显示,PGIS 基因 1117CC 基因型、COX-2 -765GG 基因型患者发生 MI 的风险 OR 值分别为 1.72 和 2.94,但联合分析结果显示,MI 组中同时具有 1117CC 基因型、COX-2 -765GG 基因型者明显多于对照组($\chi^2 = 25.6418, P < 0.001$),与其他基因型组合相比,具有该联合基因型者发生 MI 的风险 OR 值增加到 3.87(表 4)。

6. 血清 6-酮-PGF_{1α} 检测:MI 组各种基因型 6-酮-PGF_{1α} 水平较对照组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但在不同基因型之间 6-酮-PGF_{1α} 水平的差异无统计学意义($P > 0.05$)。具

有 COX-2 基因 -765GG + PGIS 基因 1117CC 联合基因型者 6-酮-PGF_{1α} 水平明显低于其他基因型者,差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 5。

表4 COX-2 基因和 PGIS 基因及其联合基因型分析

基因	MI 组	对照组	OR 值(95% CI)
COX-2 基因			2.96(1.303~4.204)
-765GG	140(78.65)	97(55.43)	
非-765GG	38(21.35)	78(44.57)	
PGIS 基因			1.72(1.031~3.754)
CC	135(75.84)	113(64.57)	
非 CC	43(24.16)	62(35.43)	
COX-2 基因 + PGIS 基因			3.87(1.767~5.545)
-765GG + CC	121(67.98)	62(35.43)	
其他	57(32.02)	113(64.57)	

表5 MI 组和对照组不同基因型血清 6-酮-PGF_{1α}

检测结果 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

基因型	MI 组		对照组	
	例数	6-酮-PGF _{1α}	例数	6-酮-PGF _{1α}
COX-2 基因				
-765GG	140	54.23 ± 14.27 ^a	97	70.67 ± 16.60
-765GC	35	55.62 ± 15.10 ^a	61	72.56 ± 16.87
-765CC	3	56.12 ± 16.21 ^a	17	73.15 ± 17.00
PGIS 基因				
CC	135	53.12 ± 17.20 ^a	113	70.56 ± 16.34
CA	31	55.87 ± 16.77 ^a	46	73.56 ± 17.33
AA	12	55.12 ± 17.11 ^a	16	73.76 ± 17.76
COX-2 + PGIS 基因				
-765GG + CC	121	49.38 ± 14.12 ^{ab}	72	68.56 ± 16.69 ^b
其他	57	56.72 ± 16.61 ^a	103	74.23 ± 16.97

注:与对照组同一基因型比较,^a $P < 0.05$ 或 0.01 ;与同一组其他基因型比较,^b $P < 0.05$ 或 0.01

讨论

目前冠状动脉粥样硬化性心脏病已成为新疆各民族人群导致死亡的首要疾病^[11]。维吾尔族人群是一个相对隔离的群体,约占全区总人口的 47%,其生存环境、饮食习惯和生活方式等较为一致,一定程度地减少了遗传异质性的影响,是研究遗传相关性疾病的理想群体^[12]。

近年来研究认为,大多数冠心病的发病是个体遗传与环境因素相互作用的结果^[13]。除了年龄、性别、高血压、糖尿病、脂代谢紊乱、吸烟习惯等传统危险因素外,遗传因素对冠心病的影响也越来越被人们所认识。COX-2 和心血管疾病的关系是近年来研究的热点课题,至今对于其在心血管疾病中的作用还存在争议^[14]。但是 COX-2 作为前列腺素类物质生物合成的关键酶,在花生四烯酸代谢途径中扮演

着重要的角色。因此,近年来随着分子生物学技术的发展,有关COX-2基因多态性和心脑血管疾病的关系逐渐引起人们的关注。研究对象主要集中在欧美国国家,且研究结果不太一致,甚至在不同人群中出现完全相反的结论^[15]。但目前研究较为一致的观点是COX-2 -765G>C基因多态性可能是缺血性心脑血管疾病的遗传保护因子^[16-18]。PGI₂和心血管疾病的关系已经得到公认。PGIS作为PGI₂合成的限速酶,其基因多态性和心血管疾病的关系亦引起人们的关注。有学者将PGIS基因列为心血管疾病的一个候选基因^[19],已被相关研究证实其突变和高血压^[20]、脑梗死^[21]、心肌梗死等疾病的发生有关^[9],但研究对象主要集中在日本人群,未见关于其他人群的研究报道。

本研究选择新疆维吾尔族人群作为研究对象,对COX-2基因-765G>C和PGIS基因C1117A多态性进行单基因分析和联合分析。结果显示,COX-2-765CC和-765GC基因型在对照组显著高于病例组,提示-765G>C多态性可能是心肌梗死的一种保护因子,和文献报道一致^[16]。而-765GG基因型在病例组明显高于对照组,提示-765G等位基因携带者发生心肌梗死的风险较其他基因型明显增加。PGIS基因CC基因型和C等位基因频率的分布在病例组明显高于对照组,提示PGIS C等位基因是心肌梗死发生风险的遗传标记。两种基因联合分析发现,在同时具有COX-2基因-765GG和PGIS基因CC基因型者,发生心肌梗死的风险显著增加。

另外,本研究还发现血清6-酮-PGF_{1α}在MI组明显低于对照组($P < 0.05$)。6-酮-PGF_{1α}为PGI₂的代谢产物,在血清中比较稳定,可以间接反映血清PGI₂的水平^[22]。尽管目前认为血栓素TXA₂和PGI₂的平衡失调是冠心病的易感因素,但PGI₂的绝对减少亦是冠心病的危险因素之一。由于PGI₂的合成受PGIS及上游COX-2的调控^[23],因此可以认为COX-2和/或PGIS基因的突变可以干扰PGI₂的合成。但本研究发现无论在PGIS基因CC、AA、CA基因型之间还是COX-2基因-765GG、-765GC和-765CC基因型之间PGI₂的水平并没有明显差异,和文献报道结果一致^[9,16]。主要原因可能是所研究位点的单核苷酸多态性属于一种无义突变,并没有引起对应氨基酸的改变,因此对血清PGI₂水平没有明显的影响。但本研究结果表明具有COX-2基因

-765GG+PGIS基因CC联合基因型者PGI₂水平却明显降低,这可能是此联合基因型者更易发生心肌梗死的原因之一,但其机制目前还不清楚,如果认为是由于COX-2和/或PGIS基因的突变所致,可能还存在没有被发现的错义突变。因此,还需要更进一步的研究来阐明。

总之,PGIS基因CC基因型及C等位基因和COX-2基因-765GG基因型及G等位基因与新疆维吾尔族人群心肌梗死的发生具有相关性;携带COX-2基因-765GG+PGIS基因CC联合基因型者发生心肌梗死的风险显著增加,可能和该联合基因型导致的血清前列环素水平降低有关;而COX-2基因-765CC基因型和C等位基因可能是新疆维吾尔族人群心肌梗死发生的保护因子。本研究结果和西方白种人群及高加索人群相似,但基因型分布频率有较大差异,而且本研究仅限于新疆维吾尔族人群,对于汉族及其他民族还缺乏相应的资料,有待于进一步研究探讨。

参 考 文 献

- [1] Porter A, Assali AR, Zahalka A, et al. Impaired fasting glucose and outcomes of ST-elevation acute coronary syndrome treated with primary percutaneous intervention among patients without previously known diabetes mellitus. *Am Heart J*, 2008, 155(2): 284-289.
- [2] Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, et al. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med*, 1994, 330(15): 1041-1046.
- [3] Ge D, Zhu H, Huang Y, et al. Multilocus analyses of renin-angiotensin-aldosterone system gene variants on blood pressure at rest and during behavioral stress in young normotensive subjects. *Hypertension*, 2007, 49(1): 107-112.
- [4] Humphries SE, Cooper JA, Talmud PJ, et al. Candidate gene genotypes, along with conventional risk factor assessment, improve estimation of coronary heart disease risk in healthy UK men. *Clin Chem*, 2007, 53(1): 8-16.
- [5] Crawford DC, Sanders CL, Qin X, et al. Genetic variation is associated with C-reactive protein levels in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*, 2006, 114(23): 2458-2465.
- [6] Knowles JW, Wang H, Itakura H, et al. Association of polymorphisms in platelet and hemostasis system genes with acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2007, 154(6): 1052-1058.
- [7] Fang YC, Wu JS, Chen JJ, et al. Induction of prostacyclin/PGI₂ synthase expression after cerebral ischemia-reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(4): 491-501.
- [8] McGettigan P, Han P, Henry D. Cyclooxygenase-2 inhibitors and coronary occlusion — exploring dose-response relationships. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 62(3): 358-365.
- [9] Nakayama T, Soma M, Saito S, et al. Association of a novel single nucleotide polymorphism of the prostacyclin synthase gene with myocardial infarction. *Am Heart J*, 2002, 143(5): 797-801.
- [10] Pereira C, Sousa H, Ferreira P, et al. -765G > C COX-2 polymorphism may be a susceptibility marker for gastric adenocarcinoma in patients with atrophy or intestinal metaplasia. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(34): 5473-5478.
- [11] 卡丽比努尔·雅克甫, 古丽扎尔·买买提明, 何秉贤. 新疆墨玉县

- 10 906 例维吾尔族住院病人心血管病种 10 年回顾. 中国病案, 2007, 8 (10): 47-48.
- [12] 张丽萍, 汪师贞, 赵学信, 等. 内皮型一氧化氮合酶基因 G894T 多态性与新疆维吾尔族原发性高血压的关联研究. 中华心血管病杂志, 2006, 34(5): 403-406.
- [13] Hlatky MA, Quertermous T, Boothroyd DB, et al. Polymorphisms in hypoxia inducible factor 1 and the initial clinical presentation of coronary disease. Am Heart J, 2007, 154(6): 1035-1042.
- [14] van Staa TP, Smeeth L, Persson I, et al. What is the harm-benefit ratio of Cox-2 inhibitors? Int J Epidemiol, 2008 [Epub ahead of print].
- [15] Kohnsaka S, Volcik KA, Folsom AR, et al. Increased risk of incident stroke associated with the cyclooxygenase 2 (COX-2) G-765C polymorphism in African-Americans: the atherosclerosis risk in communities study. Atherosclerosis, 2008, 196 (2): 926-930.
- [16] Cipollone F, Toniato E, Martinotti S, et al. A polymorphism in the cyclooxygenase 2 gene as an inherited protective factor against myocardial infarction and stroke. JAMA, 2004, 291 (18): 2221-2228.
- [17] Colaizzo D, Fofi L, Tiscia G, et al. The COX-2 G/C -765 polymorphism may modulate the occurrence of cerebrovascular ischemia. Blood Coagul Fibrinolysis, 2006, 17(2): 93-96.
- [18] Orbe J, Beloqui O, Rodriguez JA, et al. Protective effect of the G-765C COX-2 polymorphism on subclinical atherosclerosis and inflammatory markers in asymptomatic subjects with cardiovascular risk factors. Clin Chim Acta, 2006, 368(1-2): 138-143.
- [19] Nakayama T, Soma M, Watanabe Y, et al. Splicing mutation of the prostacyclin synthase gene in a family associated with hypertension. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 297 (5): 1135-1139.
- [20] Nakayama T, Soma M, Haketa A, et al. Haplotype analysis of the prostacyclin synthase gene and essential hypertension. Hypertens Res, 2003, 26(7): 553-557.
- [21] Nakayama T, Soma M, Rehemudula D, et al. Association of 5' upstream promoter region of prostacyclin synthase gene variant with cerebral infarction. Am J Hypertens, 2000, 13(12): 1263-1267.
- [22] Eizayaga FX, Aguejof O, Desplat V, et al. Modifications produced by selective inhibitors of cyclooxygenase and ultra low dose aspirin on platelet activity in portal hypertension. World J Gastroenterol, 2007, 13(38): 5065-5070.
- [23] Lee IY, Bae YD, Jeoung DI, et al. Prostacyclin production is not controlled by prostacyclin synthase but by cyclooxygenase-2 in a human follicular dendritic cell line, HK. Mol Immunol, 2007, 44 (12): 3168-3172.

(收稿日期: 2008-02-16)

(本文编辑: 张林东)

· 疾病控制 ·

一起腺病毒呼吸道感染性疾病暴发的流行病学分析

于伟 徐峰 杨仕贵 朱小中

对绍兴县某小学 2007 年发生的一起以呼吸道感染, 引起发热、咽红为主要临床表现的局部暴发疫情调查分析。

1. 资料与方法: 2007 年 5 月 10-27 日期间, 某小学部分学生出现体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, 伴咽红或扁桃体肿大等临床特征; 流行病学资料来源于县疾病预防控制中心临床诊断病例的个案调查。实验室快速诊断腺病毒 DNA 检测试剂为 TaKaRa 公司产品。病毒分离: 咽拭子标本经 Hep2 细胞分离; 对 Hexon 基因 PCR 产物进行基因测序, 序列经 Blast 比对再进行型别鉴定; 用 ELISA 法检测腺病毒抗体, 试剂使用德国维润腺病毒 IgG 检测试剂盒。

2. 结果: 发病集中在该校二年级(3)班, 该班自 5 月 20-27 日累计有 15 人发病, 罹患率为 29.4%; 发病突然, 无明显诱因, 全身症状较轻, 以发热、咽痛为首发症状; 最高体温在 38.5°C 以上的有 13 例(86.67%), 一般持续 3 d 左右。患者中咽红 14 例, 扁桃体肿大 11 例, 颈部淋巴结肿大 9 例; 咳嗽、咳痰等上呼吸道症状不明显, 无呕吐、腹泻。所有患者均在当地卫生院接受治疗, 至 5 月 30 日均痊愈出院, 无并发症, 病程约 1 周左右。调查显示, 该小学有 18 个班, 共 904 名学生, 学校不提供住宿, 所有学生均在校食堂统一吃中餐, 学校使用自来水, 教室通风良好, 无空调设备。首发病例为该班一女生, 于 5 月 16 日出现发热症状, 曾诊断为“上感”, 至 5 月 21 日治疗期间一直在校上课, 其他班级学生及教师

均无类似病例, 患病学生在家隔离治疗期间, 家长也未出现类似症状。发病主要集中于 5 月 20-22 日, 其中 20 日 1 例, 21 日 7 例, 22 日 3 例, 23 日 1 例, 24 日 1 例, 25 日 1 例, 27 日 1 例。患者否认在 1 周内与病死禽接触史和其他聚餐史。经对咽拭子标本进行流感甲、乙型病毒检测, 9 份阴性; 检测腺病毒 4 份阳性。阳性咽拭子标本接种 Hep2 细胞, 分离出病毒株后进行 PCR 扩增, 经基因测序、比对鉴定为腺病毒 B 属 3 型; 采集 14 例患者恢复期血清标本, 腺病毒 IgG 抗体阳性 5 份, 可疑阳性 2 份; 其中 3 例咽拭子腺病毒阳性的患者 IgG 也均为阳性。

3. 讨论: 根据疫情的特点及流行病学调查结果, 排除了食物中毒的可能, 可以判断该疾病是一种呼吸道传染病。疫情流行特征如下: ①潜伏期短, 首发病例发病时间在 16 日, 发病主要集中于 21、22 日。②发病呈高度聚集性, 发病学生均为二(3)班, 其他临近班级无病例, 近距离接触的家长和教师未发现患病者。③患者的同桌及密切接触者几乎都发病。④本次疫情涉及范围较小, 因此该病原体很可能是通过密切接触和呼吸道飞沫传播。⑤实验室检测结果为腺病毒 B 属 3 型, 符合该病流行病学特征; 证实为一起腺病毒呼吸道感染性疾病的暴发。⑥患者临床表现一致, 以高热、咽充血、颈部淋巴结肿大为主。通过上述特征, 可认为本次疫情为腺病毒感染所致。

(收稿日期: 2007-11-23)

(本文编辑: 尹廉)