

Tbx20 基因多态性与新疆维吾尔族人群先天性房间隔缺损的相关性研究

马玉龙 李晓梅 杨毅宁 马依彤 谢翔 李海霞 刘芬

【关键词】 先天性心脏病; T-box 转录因子; 单核苷酸多态性
Association between the SNPs of human Tbx20 gene and congenital atrial septal defects in Uygur population of Xinjiang region Ma Yulong, Li Xiaomei, Yang Yining, Ma Yitong, Xie Xiang, Li Haixia, Liu Fen. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital to Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Li Xiaomei, Email: lixm505@163.com

This work was supported by a grant from the Natural Science Foundation of the Xinjiang Uygur Autonomous Region, China (No. 2012211A062).

【Key words】 Congenital heart disease; T-box transcription factor; Single nucleotide polymorphism

研究显示, Tbx20 基因在心脏发育过程中具有重要作用, Tbx20 敲除的成年鼠表现出轻度房间隔畸形^[1]。Kirk 等^[2]在房间隔缺损家系中发现 Tbx20 基因存在 2 个突变。Posch 等^[3]研究显示, Tbx20 突变同房间隔缺损有关, 提示 Tbx20 基因为先天性心脏病候选基因。本研究旨在分析 Tbx20 基因多态性与维吾尔族人群先天性房间隔缺损(ASD)的关系, 为 ASD 的预防、早期诊断及治疗提供理论依据。

1. 对象与方法:

(1) 研究对象: ASD 患者 160 例, 为 2006—2012 年新疆医科大学附属第一医院住院的患者, 男 82 例, 女 78 例, 年龄(12±4.6)岁。均通过术前心动超声诊断和手术证实为房间隔缺损。对照组 160 人, 男 80 人, 女 80 人, 年龄(13±3.8)岁, 为同期健康体检者, 两组均为维吾尔族, 无血缘关系, 均签署知情同意书, 由经过培训的调查员采用统一调查表进行一对一问卷调查(包括患者母亲年龄、文化程度、孕期病毒感染、孕期叶酸补充、忧郁情绪等相关危险因素), 研究通过新疆医科大学附属第一医院伦理委员会审查。

(2) TaqMan 法检测 Tbx20 基因 SNP: 空腹抽取患者及对照组人群静脉血 5 ml, 充分抗凝处理后-80℃保存, 采用天根生化科技(北京)有限公司全血基因组提取试剂盒, 按照说明书步骤提取外周静脉血白细胞 DNA, 并用紫外可见分光

光度计检测 DNA 浓度。采用美国 ABI 公司 Tbx20 基因 SNP 分型试剂盒(含引物和探针)进行 SNP 检测, 根据荧光信号变化分析等位基因频率, 并随机挑取不同基因型的 18 个样品进行测序以验证分型方法的准确性。

(3) 统计学分析: 采用 SPSS 16.0 软件分析, 用 Hardy-Weinberg 平衡检验样本的群体代表性, 计数资料的比较用 χ^2 检验; 计量资料的比较用 *t* 检验; 综合评价各因素与 ASD 的关系, 采用多因素 logistic 回归分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2. 结果:

(1) Hardy-Weinberg 平衡检验: 基因型分布结果显示, ASD 组和对对照组均符合 Hardy-Weinberg 平衡(P>0.05), 有群体代表性。

(2) 基因型和等位基因分布频率比较: SNP1(rs17675131) 3 种基因型在 ASD 组与对照组之间的分布差异有统计学意义(P<0.05); 等位基因 A/G 在两组间分布差异有统计学意义(P<0.05); SNP2(rs4720169) 3 种基因型在两组之间的分布差异无统计学意义(P>0.05), 等位基因 A/G 在两组间分布差异无统计学意义(P>0.05), 见表 1。

表 1 ASD 患者与对照组的 Tbx20 基因型、等位基因分布频率

Tbx20 基因	ASD 组	对照组	P 值	
SNP1 基因型	A/A	32(20.0)	15(9.3)	0.025
	A/G	74(46.2)	80(50.0)	
	G/G	54(33.8)	65(40.7)	
等位基因	G	182(56.9)	210(65.7)	0.028
	A	138(43.1)	110(34.3)	
SNP2 基因型	A/A	30(18.8)	23(14.3)	0.420
	A/G	78(48.8)	89(55.7)	
	G/G	52(32.4)	48(30.0)	
等位基因	G	182(56.9)	185(57.9)	0.873
	A	138(43.1)	135(42.1)	

注: 括号外数据为人数, 括号内数据为构成比(%)

(3) 单因素 logistic 回归分析: SNP1 隐性模型(AA vs. AG+GG)在 ASD 组和对对照组之间的分布差异有统计学意义(P=0.011), SNP1 显性模型及 SNP2 显性及隐性模型在两组间差异无统计学意义, 见表 2。

(4) SNP1 和 ASD 的关系多因素 logistic 回归分析: 将 ASD 作为因变量, 以母亲年龄、文化程度、孕期病毒感染、孕期叶酸补充、忧郁情绪及 SNP1 作为自变量, 进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示, SNP1 仍为新疆维吾尔族人群

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.07.026

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2012211A062)

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

通信作者: 李晓梅, Email: lixm505@163.com

表2 ASD危险因素单因素 logistic 回归分析

Tbx20 基因	模型	ASD组	对照组	P值
SNP1	显性 GG	54	65	0.247
	AA+AG	106	95	
	隐性 AA	32	15	0.011
SNP2	显性 GG	52	48	0.718
	AA+AG	108	112	
	隐性 AA	30	23	0.367
	GG+AG	130	137	

ASD的独立危险因素($P < 0.01$)。

3. 讨论:本研究显示,ASD组Tbx20基因SNP1 A等位基因频率高于对照组,基因型隐性模型(AA vs. AG+GG)分布在两组间,差异有统计学意义;调整母亲年龄、文化程度、孕期病毒感染、孕期叶酸补充、忧郁情绪等危险因素后,SNP1仍为新疆维吾尔族人群ASD的独立危险因素,提示携带A等位基因者患房间隔缺损的风险可能增加,但由于SNP1属于

非功能性突变,通过HapMap数据库与Haploview软件比较,发现此位点与错义突变1152M存在高度连锁不平衡,有可能与其以连锁群的方式影响蛋白质的表达;此位点为同义突变,可能直接影响Tbx20 mRNA的二级结构及稳定性,从而导致蛋白质发生微小变化而影响其功能;与Krik等^[2]研究结果一致。

参 考 文 献

- [1] Liu C, Shen A, Li X, et al. T-box transcription factor Tbx20 mutations in Chinese patients with congenital heart disease [J]. Eur J Med Genet, 2008, 51(6):580-587.
- [2] Kirk EP, Sunde M, Costa MW, et al. Mutations in cardiac T-box factor gene Tbx20 are associated with diverse cardiac pathologies, including defects of septation and valvulogenesis and cardiomyopathy [J]. Am J Hum genet, 2007, 81(2):280-291.
- [3] Posch MG, Gramlich M, Sunde M, et al. A gain-of-function Tbx20 mutation causes congenital atrial septal defects, patent foramen ovale and cardiac valve defects [J]. J Med Genet, 2010, 47(4):230-235.

(收稿日期:2013-12-01)

(本文编辑:万玉立)