

# 细胞色素氧化酶基因 *CYP1A1* 多态性与新疆维吾尔族人群冠心病相关性研究

邹金国 马依彤 谢翔 杨毅宁 刘芬

**【摘要】目的** 探讨新疆地区维吾尔(维)族人群细胞色素氧化酶基因 *CYP1A1* 多态性与冠心病的关联性。**方法** 使用实时PCR对293例冠心病患者(病例组)和408名健康体检者(对照组) *CYP1A1* 基因单核苷酸多态性(SNPs: rs4886605, rs12441817, rs4646422, rs1048943)进行基因型鉴定。**结果** 维族人群病例组和对照组 rs4886605 的基因型及等位基因分布的差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。病例组 rs4886605 显性模型(CC vs. CT+TT)基因型频率明显低于对照组。调整混杂因素后 logistic 回归分析表明,维族人群 rs4886605 的 CC 基因型者患冠心病风险明显低于 CT+TT 基因型者(总体:  $OR=0.368$ , 95%  $CI: 0.185 \sim 0.530$ ,  $P=0.018$ ; 男性:  $OR=0.350$ , 95%  $CI: 0.235 \sim 0.568$ ,  $P=0.015$ )。病例组和对照组 rs12441817 的基因型及等位基因分布差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。病例组的 rs12441817 显性模型(TT vs. CT+CC)基因型频率明显低于对照组。调整混杂因素后 logistic 回归分析表明,维族人群 rs12441817 的 TT 基因型者患冠心病风险明显低于 CT+CC 基因型者(总体:  $OR=0.253$ , 95%  $CI: 0.231 \sim 0.546$ ,  $P=0.016$ ; 男性:  $OR=0.241$ , 95%  $CI: 0.132 \sim 0.478$ ,  $P=0.002$ )。**结论** 新疆维吾尔族人群 *CYP1A1* 基因多态性 rs4886605、rs12441817 的2个位点与发生冠心病相关。rs4886605 的 CC 基因型、rs12441817 的 TT 基因型可能是该人群发生冠心病的保护因素。

**【关键词】** 冠心病; *CYP1A1* 基因; 单核苷酸多态性

## Association between *CYP1A1* genetic polymorphisms and coronary artery disease in Uygur population in Xinjiang, China

Zou Jinguo<sup>1,2</sup>, Ma Yitong<sup>1,2</sup>, Xie Xiang<sup>1,2</sup>, Yang Yining<sup>1,2</sup>, Liu Fen<sup>2</sup>.  
1 Department of Cardiology, 2 Xinjiang Key Laboratory of Cardiovascular Disease Research, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Ma Yitong, Email: myt\_xj@sina.com

This work was supported by a grant from the Great Technology Special Item Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (No. 201233138).

**【Abstract】 Objective** To assess the association between human *CYP1A1* gene polymorphisms and coronary artery disease (CAD) among the Uygur population of China. **Methods** Genotypes of *CYP1A1* single nucleotide polymorphisms (SNPs: rs4886605, rs12441817, rs4646422 and rs1048943) were detected by real-time PCR in 293 CAD patients and 408 controls. **Results** Among the Uygur group, distribution of genotypes and allele of rs4886605 were both significantly different between CAD and the controls (all  $P < 0.05$ ). The dominant model (CC vs. CT+TT) of rs4886605 was significantly lower among CAD patients than in controls. Significant differences were retained after the adjustment was made in all the participants ( $OR=0.368$ , 95%  $CI: 0.185-0.530$ ,  $P=0.018$ ) and in men ( $OR=0.350$ , 95%  $CI: 0.235-0.568$ ,  $P=0.015$ ). Distributions of genotypes and allele of rs12441817 were both significantly different between CAD and the controls (all  $P < 0.05$ ). The dominant model (TT vs. CT+CC) of rs12441817 was significantly lower among patients CAD than in controls. Significant difference were retained after the adjustment was made, in total participants ( $OR=0.253$ , 95%  $CI: 0.231-0.546$ ,  $P=0.016$ ) and in men ( $OR=0.241$ , 95%  $CI: 0.132-0.478$ ,  $P=0.002$ ). **Conclusion** Both rs4886605 and rs12441817 SNPs of the *CYP1A1* gene were associated with CAD in the Uygur population of China.

**【Key words】** Coronary artery disease; *CYP1A1*; Single nucleotide polymorphism

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.04.021

基金项目:新疆维吾尔自治区科技支撑计划(201233138)

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(邹金国、马依彤、谢翔、杨毅宁),心血管病重点实验室(邹金国、马依彤、谢翔、杨毅宁、刘芬)

通信作者:马依彤, Email: myt\_xj@sina.com

冠心病是一个复杂的多因素和多基因疾病,为个体遗传基因和多种环境因素间相互作用的结果<sup>[1]</sup>,其发生发展亦与基因变异相关<sup>[2-3]</sup>。细胞色素P450为多功能氧化酶,参与内、外源性分子氧化代谢<sup>[4]</sup>,在维持心血管健康方面发挥重要作用,并促进内源性物质(如胆固醇、雄激素、雌激素和部分花生四烯酸)的形成和/或代谢,从而影响心血管功能<sup>[5-6]</sup>。有研究报道CYP1A1基因多态性与吸烟产生的多环芳烃(PAH)和芳香胺相互作用诱发冠心病<sup>[7-9]</sup>,但少有CYP1A1基因直接促使发生冠心病的报道<sup>[10]</sup>,为此本研究在排除吸烟危险因素后探讨新疆维吾尔族(维族)人群CYP1A1基因与冠心病的相关性。

## 对象与方法

1. 研究对象:病例组源自2006—2013年新疆医科大学第一附属医院心脏中心住院的293例患者(在新疆地区长期居住的维族无其他血缘关系个体),男性210例,女性83例,年龄(63±12)岁,均以急性胸痛入院,并具有典型胸痛症状、心电图和心肌酶学改变,且冠状动脉造影显示阳性,符合美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)及欧洲心脏病学会(ESC)冠心病诊断标准。对照组来自2006—2013年新疆地区维族心血管危险因素流行病学调查中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,共408人(其中男性205人、女性203人),年龄(62±11)岁,均经详细询问病史,体格检查无异常,标准12导联心电图、心脏超声、颈动脉超声及外周动脉多普勒超声检测未发现异常。两组人群剔除资料不全,及合并继发性高血压、心力衰竭、风湿性心脏病、先天性心脏病、全身免疫系統性疾病、多脏器功能衰竭等疾病之一者。入组前签署知情同意书,并经新疆医科大学第一附属医院伦理委员会审核批准。

## 2. 研究方法:

(1)一般特征及相关定义:取坐姿上臂测量血压,SBP≥140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或DBP≥90 mmHg(非同日3次测量的均值)或血压正常但服用降压药物者则判为高血压。既往疾病史和生活史通过问卷调查方式获得。其中吸烟定义为截至调查日期每日吸烟≥1支且≥1年者;饮酒定义为截至调查日期1年内每周饮酒至少一次且每次平均≥50 ml;戒烟或戒酒不足1年定义为吸烟或饮酒;按WHO标准,FPG>7.0 mmol/L,隔天再次测定餐后2 h血糖,若≥11.1 mmol/L,或口服降糖药物及注

射胰岛素者均视为糖尿病患者。FPG、TC、TG、HDL-C和LDL-C由新疆医科大学第一附属医院检验中心采血测定。

(2)SNP位点的选择及基因型检测:目前在NCBI数据库(www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP)登记的有关人类CYP1A1基因单核苷酸多态性(SNP)位点已有287个。本研究使用Haploview 4.2和HapMap二期数据库通过最小基因频率>0.1,连锁不平衡 $r^2 \geq 0.6$ 筛选出CYP1A1基因的标签SNP,选取从第5'端开始依次为rs4886605、rs12441817、rs4646422和rs1048943四个位点。其中rs4646422为外显子,其余为内含子。采用基因组试剂盒(北京天根生化科技有限公司)提取基因组DNA,按说明书的步骤提取外周静脉血白细胞中基因组DNA。

使用7900型实时定量PCR仪(ABI公司产品)进行基因分型检测,探针设计由ABI公司提供,基因分型按照试剂盒说明书操作。按照标准96孔模式进行快速定量PCR反应。PCR扩增:每孔加母液Master mix 2.5  $\mu$ l,SNP mix 0.15  $\mu$ l,TE buffer 0.5  $\mu$ l,双蒸水 1.85  $\mu$ l,加DNA 1  $\mu$ l(50 ng/ $\mu$ l)。热循环条件:50  $^{\circ}$ C预变性5 min,94  $^{\circ}$ C变性10 min,95  $^{\circ}$ C延伸15 s,循环40次,最后62  $^{\circ}$ C延伸1 min。PCR后的96孔板放在实时定量PCR仪上,使用SDS 2.4软件读取结果。

3. 统计学分析:数据处理采用SPSS 16.0软件。应用Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡检验样群的群体代表性;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例数和百分比(%)表示;计量资料的比较用独立样本 $t$ 检验,各组基因型和等位基因频率差异比较采用 $\chi^2$ 检验。采用多因素非条件logistic回归分析综合评价各因素与冠心病的相关性。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般特征:共入组701例,其中病例组293例,对照组408例,两组年龄、性别匹配。在总样本和男性样本中,BMI、FPG和LDL-C水平及高血压、糖尿病和吸烟因素,病例组明显高于对照组;女性样本中BMI、FPG、TC水平及高血压、糖尿病和吸烟因素,病例组明显高于对照组(表1)。

2. CYP1A1基因型及等位基因频率分布:病例组和对照组中CYP1A1基因型分布均符合H-W遗传平衡检验,具有群体代表性。对于rs4886605,总样本和男性样本中的基因型频率在病例组和对照组分布



表1 研究对象的临床特征

特征	合计			男性			女性		
	病例组 (n=293)	对照组 (n=408)	P值	病例组 (n=210)	对照组 (n=205)	P值	病例组 (n=83)	对照组 (n=203)	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	56.97 ± 5.58	55.93 ± 5.59	0.086	56.57 ± 8.33	54.96 ± 9.06	0.090	54.20 ± 3.89	52.30 ± 4.83	0.076
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	32.34 ± 7.20	28.11 ± 4.37	<0.001	31.45 ± 6.84	28.48 ± 3.98	<0.001	32.97 ± 7.40	26.73 ± 5.41	<0.001
脉搏(次/分, $\bar{x} \pm s$ )	74.59 ± 10.92	76.56 ± 7.93	0.380	73.49 ± 11.20	74.76 ± 8.45	0.732	76.91 ± 9.74	80.38 ± 5.17	0.339
FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	6.60 ± 2.78	5.24 ± 2.38	<0.001	6.21 ± 2.64	5.20 ± 2.55	<0.001	7.31 ± 3.25	5.37 ± 2.41	<0.001
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.83 ± 1.25	1.76 ± 1.35	0.435	1.77 ± 0.99	1.83 ± 1.50	0.638	2.10 ± 2.07	1.70 ± 1.24	0.061
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.24 ± 1.08	4.15 ± 0.98	0.340	4.18 ± 1.06	4.13 ± 0.97	0.565	4.50 ± 1.15	4.17 ± 0.97	0.037
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	0.98 ± 0.13	1.01 ± 0.12	0.142	0.97 ± 0.31	0.98 ± 0.25	0.738	1.04 ± 0.20	1.04 ± 0.10	0.702
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.86 ± 0.86	2.59 ± 0.97	<0.001	2.90 ± 0.84	2.56 ± 0.99	<0.001	2.84 ± 0.87	2.72 ± 0.89	0.356
高血压(%)	42.68	18.42	<0.001	34.35	20.01	<0.001	51.00	16.53	<0.001
糖尿病(%)	26.71	12.84	<0.001	21.53	7.73	<0.001	30.69	17.95	<0.001
吸烟(%)	33.15	17.97	<0.001	63.73	34.90	<0.001	5.63	1.23	0.023

的差异有统计学意义( $P$ 值分别为0.004和0.036)。显性模型(CC vs. CT + TT)在总样本和男性样本中的分布差异均有统计学意义( $P$ 值分别0.001和0.012)。总样本病例组CC型的频率为25.60%,显著低于对照组(37.50%),男性样本病例组CC型的频率为24.80%,显著低于对照组(36.10%)。总样本和男性样本等位基因分布的差异均有统计学意义( $P$ 值分别为0.006和0.021),总样本病例组T等位基因的频率为46.76%,显著高于对照组(39.09%),男性样本病例组T等位基因的频率为46.43%,显著高于对照组(38.54%)。对于rs12441817,总样本和男性样本的基因型频率在病例组和对照组的分布差异有统计学意义( $P$ 值分别为0.01和0.034)。显性模型(TT vs. CT+CC)在总样本和男性样本中的分布差异均有统计学意义( $P$ 值分别为0.003和0.012)。总样本病例组TT型的频率为34.10%,显著低于对照组(45.30%),男性样本病例组TT型的频率为33.30%,显著低于对照组(45.40%)。rs12441817等位基因在总样本和男性样本中的分布差异均有统计学意义( $P$ 值分别为0.004和0.013)。总样本病例组C等位基因的频率为40.27%,显著高于对照组(32.84%),男性样本病例组C等位基因的频率为40.48%,显著高于对照组(32.20%)。rs4886605、rs12441817在女性样本中的基因型、等位基因频率、显性模型均未发现差异有统计学意义( $P>0.05$ )。rs4646422、rs1048943在总样本及女性样本中的基因型、等位基因频率、显性模型均未发现差异有统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

3. 冠心病危险因素 logistic 回归分析:将冠心病作为因变量,显性模型、高血压、糖尿病及TG、TC、

HDL-C、LDL-C水平作为自变量。调整混杂因素后 logistic 回归分析显示,维族人群中rs4886605的总样本CC基因型携带者患冠心病风险是(CT+TT)基因型的0.368倍( $OR=0.368, 95\%CI:0.185 \sim 0.530, P=0.018$ );男性样本CC基因型携带者患冠心病风险是(CT+TT)基因型的0.350倍( $OR=0.350, 95\%CI:0.235 \sim 0.568, P=0.015$ ) (表3)。维族人群中rs12441817的总样本TT基因型携带者患冠心病风险是(CT+CC)基因型的0.253倍( $OR=0.253, 95\%CI:0.231 \sim 0.546, P=0.016$ );男性样本TT基因型携带者患冠心病风险是(CT+CC)基因型的0.241倍( $OR=0.241, 95\%CI:0.132 \sim 0.478, P=0.002$ )(表4)。

## 讨论

本研究发现维族人群CYP1A1基因多态性与冠心病相关。调整混杂因素后,CYP1A1基因多态性与冠心病之间的关联并无改变。

细胞色素P450的亚家族CYP1A1在心血管内皮细胞上表达。CYP1A1不仅能代谢外源性化合物PAH和芳香胺使冠状动脉发生粥样硬化,而且还能代谢内源性化合物花生四烯酸<sup>[11-13]</sup>。其中羟基二十碳四烯酸在调节心血管、肾、肺动脉硬化,以及在抗血小板作用等方面起到重要作用<sup>[5,14]</sup>。

近来研究表明CYP1A1 Msp I基因多态性与吸烟相互作用可能同冠心病有关<sup>[7-9]</sup>,其相互作用产生的代谢外源性化合物导致动脉粥样硬化。CYP1A1的基因多态性位点如T6235C、T5639C的3'侧翼区,A4889G与第7外显子C4887A<sup>[15-16]</sup>,均可增加CYP1A1的活性<sup>[17]</sup>。Wang等<sup>[7]</sup>报道CYP1A1 Msp I多态性与吸烟者患冠心病有关(轻度吸烟的危险性是

表 2 病例组和对照组的基因型及等位基因分布

SNP	合 计				男 性				女 性			
	病例组 (n=293)	对照组 (n=408)	OR 值(95%CI)	P 值	病例组 (n=210)	对照组 (n=205)	OR 值(95%CI)	P 值	病例组 (n=83)	对照组 (n=203)	OR 值(95%CI)	P 值
rs4886605												
基因型												
CC(%)	75(25.60)	153(37.50)	1		52(24.80)	74(36.10)	1		23(27.70)	79(38.90)	1	
CT(%)	162(55.30)	191(46.80)	0.578(0.409 ~ 0.817)	0.002	121(57.60)	104(50.70)	0.604(0.389 ~ 0.939)	0.025	41(49.40)	87(42.90)	0.618(0.314 ~ 1.120)	0.111
TT(%)	56(19.10)	64(15.70)	0.560(0.356 ~ 0.881)	0.004	37(17.60)	27(13.20)	0.513(0.279 ~ 0.944)	0.036	19(22.90)	37(18.20)	0.567(0.275 ~ 1.167)	0.193
显性模型												
CC(%)	75(25.60)	153(37.50)			52(24.80)	74(36.10)			23(27.70)	79(38.90)		
CT+TT(%)	218(74.40)	255(62.50)	0.573(0.412 ~ 0.798)	0.001	158(75.20)	131(63.90)	0.583(0.381 ~ 0.890)	0.012	60(72.30)	124(61.10)	0.602(0.345 ~ 1.051)	0.073
等位基因												
C(%)	312(53.24)	497(60.91)			225(53.57)	252(61.46)			87(52.41)	245(60.34)		
T(%)	274(46.76)	319(39.09)	0.731(0.590 ~ 0.906)	0.006	195(46.43)	158(38.54)	0.723(0.549 ~ 0.954)	0.021	79(47.59)	161(39.66)	0.724(0.503 ~ 1.041)	0.081
rs12441817												
基因型												
CC(%)	43(14.70)	45(11.00)	1		30(14.30)	20(9.80)	1		13(15.70)	25(12.30)	1	
CT(%)	150(51.20)	178(43.60)	1.134(0.708 ~ 1.816)	0.601	110(52.40)	92(44.90)	1.255(0.668 ~ 2.355)	0.480	40(48.20)	86(42.40)	1.118(0.519 ~ 2.410)	0.776
TT(%)	100(34.10)	185(45.30)	1.768(1.090 ~ 2.867)	0.010	70(33.30)	93(45.40)	1.993(1.045 ~ 3.799)	0.034	30(36.10)	92(45.30)	1.595(0.726 ~ 3.502)	0.348
显性模型												
TT(%)	100(34.10)	185(45.30)			70(33.30)	93(45.40)			30(36.10)	92(45.30)		
CT+CC(%)	193(65.90)	223(54.60)	0.625(0.458 ~ 0.852)	0.003	140(66.70)	112(54.60)	0.602(0.405 ~ 0.896)	0.012	53(63.90)	111(54.70)	0.683(0.404 ~ 1.156)	0.154
等位基因												
C(%)	236(40.27)	268(32.84)			170(40.48)	132(32.20)			66(39.78)	136(33.50)		
T(%)	350(59.73)	548(67.16)	1.379(1.106 ~ 1.719)	0.004	250(59.52)	278(67.8)	1.432(1.078 ~ 1.903)	0.013	100(60.22)	270(66.50)	1.310(0.902 ~ 1.903)	0.155
rs4646422												
基因型												
CC(%)	251(85.7)	350(85.80)	1		178(84.80)	177(86.30)	1		73(88.00)	173(85.20)	1	
CT(%)	39(13.30)	53(13.00)	0.975(0.625 ~ 1.520)	0.910	32(15.20)	26(12.70)	0.817(0.468 ~ 1.427)	0.477	7(8.40)	27(13.30)	1.628(0.678 ~ 3.905)	0.272
TT(%)	3(1.00)	5(1.20)	1.195(0.283 ~ 5.047)	0.963	0(0.00)	2(1.00)	2.006(1.807 ~ 2.226)	0.319	3(3.60)	3(1.50)	0.422(0.083 ~ 2.140)	0.291
显性模型												
CC(%)	251(85.70)	350(85.80)			178(84.80)	177(86.30)			73(88.00)	173(85.20)		
CT+TT(%)	42(14.30)	58(14.20)	0.990(0.645 ~ 1.521)	0.965	32(15.20)	28(13.70)	0.880(0.509 ~ 1.522)	0.647	10(12.00)	30(14.80)	1.266(0.588 ~ 2.724)	0.546
等位基因												
C(%)	541(92.32)	753(92.28)			388(92.38)	380(92.68)			153(92.17)	373(91.87)		
T(%)	45(7.68)	63(7.72)	1.006(0.675 ~ 1.498)	0.977	32(7.62)	30(7.31)	0.957(0.570 ~ 1.607)	0.869	13(7.83)	33(8.13)	1.041(0.533 ~ 2.032)	0.906
rs1048943												
基因型												
CC(%)	5(1.70)	11(2.70)	1		3(1.40)	5(2.40)	1		2(2.40)	6(3.00)	1	
CT(%)	85(29.00)	112(27.50)	0.599(0.201 ~ 1.789)	0.354	63(30.00)	54(26.30)	0.514(0.117 ~ 2.252)	0.370	22(26.50)	58(28.60)	0.879(0.165 ~ 4.686)	0.880
TT(%)	203(69.30)	285(69.90)	0.638(0.218 ~ 1.865)	0.642	144(68.60)	146(71.20)	0.608(0.143 ~ 2.593)	0.562	59(71.10)	139(68.50)	0.785(0.154 ~ 4.004)	0.899
显性模型												
TT(%)	203(69.30)	285(69.90)			144(68.60)	146(71.20)			59(71.10)	139(68.50)		
CT+CC(%)	90(30.70)	123(30.20)	0.973(0.703 ~ 1.349)	0.872	66(31.40)	59(28.70)	0.882(0.579 ~ 1.342)	0.557	24(28.90)	64(31.60)	1.132(0.647 ~ 1.980)	0.664
等位基因												
C(%)	95(16.21)	134(16.42)			69(16.43)	64(15.61)			26(15.66)	70(17.24)		
T(%)	491(83.79)	682(83.58)	0.985(0.739 ~ 1.313)	0.916	351(83.57)	346(84.39)	1.063(0.733 ~ 1.540)	0.748	140(84.33)	336(82.76)	0.891(0.545 ~ 1.457)	0.647

表3 不同性别病例rs4886605多因素非条件logistic回归分析

特征	合计			男性			女性		
	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI	P值
显性模型(CC vs. CT+TT)	0.368	0.185 ~ 0.530	0.018	0.350	0.235 ~ 0.568	0.015	0.626	0.321 ~ 1.412	0.204
吸烟	8.290	5.365 ~ 12.846	<0.001	10.254	5.713 ~ 18.375	<0.001	0.232	0.039 ~ 1.825	0.262
高血压	6.651	3.957 ~ 10.952	<0.001	9.810	4.940 ~ 20.513	<0.001	4.103	1.875 ~ 9.184	<0.001
糖尿病	1.524	0.949 ~ 2.495	0.284	1.902	0.926 ~ 3.854	0.087	0.950	0.358 ~ 2.243	0.757
TG	1.347	1.273 ~ 1.638	0.251	1.384	1.169 ~ 1.615	0.015	1.653	1.321 ~ 1.859	0.021
TC	1.860	1.765 ~ 1.913	0.031	1.846	1.713 ~ 1.917	0.013	1.890	1.694 ~ 2.132	0.027
HDL-C	0.250	0.086 ~ 0.541	0.032	0.231	0.069 ~ 0.182	0.021	0.516	0.285 ~ 0.930	0.012
LDL-C	0.985	0.897 ~ 1.153	0.068	0.924	0.897 ~ 1.358	0.210	0.427	0.203 ~ 0.947	0.135

表4 不同性别病例rs12441817多因素非条件logistic回归分析

特征	合计			男性			女性		
	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI	P值
显性模型(TT vs. CT+CC)	0.253	0.231 ~ 0.546	0.016	0.241	0.132 ~ 0.478	0.002	0.723	0.273 ~ 1.523	0.362
吸烟	9.152	6.278 ~ 13.373	<0.001	11.286	6.325 ~ 19.178	<0.001	0.471	0.357 ~ 1.932	0.378
高血压	7.435	3.835 ~ 10.637	<0.001	9.513	4.631 ~ 20.278	<0.001	5.158	1.532 ~ 9.259	<0.001
糖尿病	1.338	0.754 ~ 2.269	0.376	1.723	0.785 ~ 3.832	0.173	0.632	0.209 ~ 2.371	0.952
TG	1.475	1.348 ~ 1.721	0.032	1.469	1.258 ~ 1.732	0.016	1.727	1.486 ~ 2.327	0.011
TC	1.532	1.467 ~ 1.853	0.012	1.563	1.427 ~ 1.725	0.028	1.542	1.329 ~ 1.935	0.045
HDL-C	0.305	0.132 ~ 0.529	0.041	0.327	0.235 ~ 0.473	0.035	0.273	0.075 ~ 0.683	0.037
LDL-C	0.653	0.532 ~ 1.243	0.072	0.736	0.658 ~ 1.235	0.237	0.639	0.347 ~ 0.953	0.375

对照组的3.44倍)。但未吸烟以及重度吸烟的冠心病患者与对照组比较却未发现差异性。而Manfredi等<sup>[8]</sup>在吸烟者中未发现CYP1A1 Msp I基因多态性与冠心病的相关性。同样,Cornelis等<sup>[9]</sup>在哥斯达黎加吸烟人群中也未发现CYP1A1基因多态性与心肌梗死相关。Yeh等<sup>[10]</sup>报道在中国台湾人群中CYP1A1\*2C基因多态性与不吸烟者患冠心病相关,而与吸烟人群无关。由于CYP1A1的作用机制不同,在未吸烟者的冠心病患者中,CYP1A1通过代谢花生四烯酸生成羟基二十碳四烯酸与氧化二十碳三烯酸,促使冠状动脉粥样硬化,引发冠心病。

本研究表明在总样本中病例组与对照组的CYP1A1基因位点rs4886605基因型分布的差异有统计学意义( $P=0.004$ )。对男性与女性样本单独分析,男性中病例组与对照组的差异有统计学意义( $P=0.036$ ),病例组男性人群rs4886605的T等位基因频率高于对照组。女性中两组病例的差异无统计学意义。说明男性人群携带T等位基因的个体患冠心病的危险性增加。显性模型(CC vs. CT + TT)在总样本与男性样本中,对于基因型与等位基因频率,病例组比对照组明显降低,而且该差异在校正LDL-C、高血压、糖尿病、吸烟后,差异仍然存在。说明在维族男性中携带CC基因型者患冠心病的风险降低。rs12441817基因型分布在维族总样本病例与对照组之间的差异有统计学意义( $P=0.01$ )。单独

分析男性和女性样本,男性rs12441817 C的等位基因频率病例组高于对照组,女性中病例组与对照组的差异无统计学意义。说明维族男性中携带C等位基因的个体患冠心病的危险性增加。显性模型(TT vs. CT+CC)在总样本与男性样本中,对于基因型与等位基因频率,病例组明显低于对照组,且该差异在校正LDL-C、高血压、糖尿病、吸烟后,差异仍然存在,提示在维族男性中携带TT基因型者患冠心病的风险降低。

本研究仅在男性维族群体中发现CYP1A1的rs4886605、rs12441817位点与冠心病相关,可能是由性激素的原因引起。例如雌激素可以抵制氧化应激保护心血管<sup>[16,18-20]</sup>。而性激素分泌的多寡可影响血管动脉硬化作用的强弱,因此男女雌激素分泌的不同将影响冠心病易感性。此外本文女性样本量相对较少,也可能造成病例组与对照组之间的差异无统计学意义。

Yeh等<sup>[10]</sup>研究发现rs1048943在中国台湾人群中不吸烟者患冠心病的风险性减少( $OR=0.32$ ,  $95\%CI:0.15 \sim 0.70$ ),但在吸烟者患冠心病中未发现与对照组有差异,与本文结果不一致。本研究中维族不吸烟者rs1048943位点与冠心病无明显相关性,可能是因为该人群的种族、地理环境及饮食习惯的差异所致。目前少有研究CYP1A1第二外显子rs4646422与冠心病的关系,本研究也未发现维族人



群中rs4646422与冠心病有明显相关性。

综上所述,本研究发现新疆维族总样本和男性样本病例中CYP1A1的rs4886605和rs12441817两个位点与冠心病存在相关性;rs4886605的CC基因型、rs12441817的TT基因型是冠心病的保护因素;而rs4886605携带的T等位基因与rs12441817携带的C等位基因可能是冠心病的危险因素。

### 参 考 文 献

- [1] Frazier L, Johnson RL, Sparks E. Genomics and cardiovascular disease[J]. J Nurs Scholarsh, 2005, 37(4): 315-321.
- [2] Nordlie MA, Wold LE, Kloner RA. Genetic contributors toward increased risk for ischemic heart disease[J]. J Mol Cell Cardiol, 2005, 39(4): 667-679.
- [3] Winkelmann BR, Hager J. Genetic variation in coronary heart disease and myocardial infarction: methodological overview and clinical evidence[J]. Pharmacogenomics, 2000, 1(1): 73-94.
- [4] Niwa T, Murayama N, Yamazaki H. Oxidation of endobiotics mediated by xenobiotic-metabolizing forms of human cytochrome P450[J]. Curr Drug Metab, 2009, 10(7): 700-712.
- [5] Elbekai RH, El-Kadi AOS. Cytochrome P450 enzymes: central players in cardiovascular health and disease[J]. Pharmacol Ther, 2006, 112(2): 564-587.
- [6] El-Kadi AOS, Zordoky BNM. Modulation of cardiac and hepatic cytochrome P450 enzymes during heart failure[J]. Curr Drug Metab, 2008, 9(2): 122-128.
- [7] Wang XL, Greco M, Sim AS, et al. Effect of CYP1A1 MspI polymorphism on cigarette smoking related coronary artery disease and diabetes[J]. Atherosclerosis, 2002, 162(2): 391-397.
- [8] Manfredi S, Federici C, Picano E, et al. GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 detoxification gene polymorphisms and susceptibility to smoking-related coronary artery disease: a case-only study[J]. Mutat Res, 2007, 621(1/2): 106-112.
- [9] Cornelis MC, El-Sohemy A, Campos H. Genetic polymorphism of CYP1A2 increases the risk of myocardial infarction[J]. J Med Genet, 2004, 41(10): 758-762.
- [10] Yeh CC, Sung FC, Kuo LT, et al. Polymorphisms of cytochrome P450 1A1, cigarette smoking and risk of coronary artery disease [J]. Mutat Res, 2009, 667(1/2): 77-81.
- [11] Choudhary D, Jansson I, Stoilov I, et al. Metabolism of retinoids and arachidonic acid by human and mouse cytochrome P450 1B1 [J]. Drug Metab Dispos, 2004, 32(8): 840-847.
- [12] Schwarz D, Kisselev P, Ericksen SS, et al. Arachidonic and eicosapentaenoic acid metabolism by human CYP1A1: highly stereoselective formation of 17(R), 18(S)-epoxyeicosatetraenoic acid[J]. Biochem Pharmacol, 2004, 67(8): 1445-1457.
- [13] Rifkind AB. CYP1A in TCDD toxicity and in physiology-with particular reference to CYP dependent arachidonic acid metabolism and other endogenous substrates [J]. Drug Metab Rev, 2006, 38(1/2): 291-335.
- [14] Fleming I. Cytochrome P450 under pressure: more evidence for a link between 20-hydroxyeicosatetraenoic acid and hypertension [J]. Circulation, 2005, 111(1): 5-7.
- [15] Kawajiri K, Watanabe J, Hayashi S. Identification of allelic variants of the human CYP1A1 gene [J]. Meth Enzymol, 1996, 272: 226-232.
- [16] Haschke-Becher E, Kirchheiner J, Trummer O, et al. Impact of CYP2C8 and 2C9 polymorphisms on coronary artery disease and myocardial infarction in the LURIC cohort [J]. Pharmacogenomics, 2010, 11(10): 1359-1365.
- [17] Nerurkar PV, Okinaka L, Aoki C, et al. CYP1A1, GSTM1, and GSTP1 genetic polymorphisms and urinary 1-hydroxypyrene excretion in non-occupationally exposed individuals [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000, 9(10): 1119-1122.
- [18] Kondo T, Hirose M, Kageyama K. Roles of oxidative stress and redox regulation in atherosclerosis [J]. J Atheroscler Thromb, 2009, 16(5): 532-538.
- [19] Kaur-Knudsen D, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Common polymorphisms in CYP2C9, sub-clinical atherosclerosis and risk of ischemic vascular disease in 52 000 individuals [J]. Pharmacogenomics J, 2009, 9(5): 327-332.
- [20] Tofovic SP. Estrogens and development of pulmonary hypertension Interaction of estradiol metabolism and pulmonary vascular disease [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2010, 56(6): 696-708.

(收稿日期:2014-10-02)

(本文编辑:张林东)