

• ACS 专栏 •

# 纤溶酶原激活物抑制剂-1 活性及其 基因多态性与新疆维吾尔族静脉 血栓栓塞症的相关性\*

古丽尼格尔·吾布力<sup>1</sup> 艾力曼·马合木提<sup>1</sup> 古丽米热·吐尼牙孜<sup>1</sup> 夏玉宁<sup>1</sup> 胡雪梅<sup>1</sup> 张韵娇<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)-1 活性及启动子区 4G/5G 基因多态性在静脉血栓栓塞症(VTE)发病机制中的作用。方法:收集我院 2008-01—2011-06 住院的 VTE 患者 198 例,其中维族 86 例,汉族 112 例;健康对照组 212 例,其中维族 92 例,汉族 120 例。采用 PCR-PFLP 技术检测 PAI-1 基因启动子区域的 4G/5G 多态性。结果:①PAI-1 基因 4G/5G 的 3 种基因型在维族 VTE 组和对照组的分布频率分别为:4G/4G 型(81.39% : 66.30%)、4G/5G 型(15.12% : 21.74%)和 5G/5G 型(3.49% : 12.04%);汉族 VTE 组和对照组基因分布频率分别为:4G/4G 型(67.86% : 51.67%)、4G/5G 型(19.64% : 29.17%)和 5G/5G 型(12.50% : 19.17%),其基因型分布频率在同民族病例与对照组基因型分布比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。②维汉两民族 VTE 组和对照组中,PAI-1 基因 4G/5G 各基因型之间血浆 PAI-1 活性差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中 4G/4G 为基因型的血浆 PAI-1 活性高于同组同民族 4G/5G、5G/5G 型者。③通过非条件 logistic 回归模型校正后,PAI-1 基因 4G/4G 基因型( $OR = 1.914, 95\% CI 3.345 \sim 5.708, P = 0.001$ )及血浆 PAI-1 活性( $OR = 2.167, 95\% CI 1.489 \sim 3.153, P = 0.000$ )是维族 VTE 患者的独立危险因素,而吸烟( $OR = 2.867, 95\% CI 1.062 \sim 6.586, P = 0.010$ )和血浆 PAI-1 活性( $OR = 1.357, 95\% CI 1.141 \sim 1.614, P = 0.001$ )是汉族 VTE 患者的独立危险因素。结论:VTE 患者血浆 PAI-1 活性均偏高,血浆 PAI-1 活性为维、汉两民族 VTE 患者的独立危险因素。维、汉两民族 VTE 组 PAI-1 基因 4G/4G 基因型频率较正常人群高,4G/4G 基因型是维吾尔族 VTE 患者的独立危险因素。

**[关键词]** 纤溶酶原激活物抑制剂-1;基因多态性;静脉血栓栓塞症;维吾尔族

**doi:**10.13201/j.issn.1001-1439.2014.07.007

**[中图分类号]** R541.6 **[文献标志码]** A

\* 基金项目:新疆重大疾病医学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地项目(No: SKLIB-XJMDR-2012-7)

<sup>1</sup>新疆医科大学第一附属医院心脏中心心力衰竭科(乌鲁木齐,830011)

通信作者:艾力曼·马合木提, E-mail: nayisha2006@hotmail.com

[23] ZHANG G G, TENG X, LIU Y, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress by ghrelin protects against ischemia/reperfusion injury in rat heart[J]. *Peptides*, 2009;30:1109-1116.

[24] NAKASHIMA K, AKIYOSHI J, HATANO K, et al. Ghrelin gene polymorphism is associated with depression, but not panic disorder[J]. *Psychiatr Genet*, 2008;18:257.

[25] SCHMID D A, WICHNIAK A, UHR M, et al. Changes of sleep architecture, spectral composition of sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, ACTH, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with mirtazapine[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006;31:832-844.

[26] KLUGE M, SCHUSSLER P, DRESLER M, et al. Effects of ghrelin on psychopathology, sleep and secretion of cortisol and growth hormone in patients with major depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2011;45:421-426.

[27] KAWAKAMI A, OKADA N, ROKKAKU K, et al. Leptin inhibits and ghrelin augments hypothalamic noradrenaline release after stress[J]. *Stress*, 2008;11:363-369.

[28] OGAYA M, KIM J, SASAKI K. Ghrelin postsynaptically depolarizes dorsal raphe neurons in rats in vitro[J]. *Peptides*, 2011;32:1606-1616.

[29] GHERSI M S, CASAS S M, ESCUDERO C, et al. Ghrelin inhibited serotonin release from hippocampal slices[J]. *Peptides*, 2011;32:2367-2371.

[30] TANDA M L, LOMBARDI V, GENOVESI M, et al. Plasma total and acylated Ghrelin concentrations in patients with clinical and subclinical thyroid dysfunction[J]. *J Endocrinol Invest*, 2009;32:74-78.

[31] BAATAR D, PATEL K, TAUB D D. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011;340:44-58.

(收稿日期:2013-11-30)

## Association between PAI-1 activity and its polymorphism in Uygur patients with venous thromboembolism of Xinjiang

Gulinigeer WUBULI Ailiman MAHEMUTI Gulimire TUNIYAZI

XIAYuning HU Xuemei ZHANG Yunjiao

(Heart Center, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, 830011, China)

Corresponding author: Ailiman MAHEMUTI, E-mail: nayisha2006@hotmail.com

**Abstract Objective:** To investigate the association between single nucleotide insertion/deletion (4G/5G) polymorphism of PAI-1 gene and venous thromboembolism (VTE). **Method:** The 198 cases including 86 Uygur and 112 Han ethnic diagnosed with VTE by the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University between January 2008 to June 2011 were admitted in this study. And 212 population including 92 Uygur ethnic and Han 120 ethnic were studied as controls. PCR-RFLP was applied to detect the polymorphism of PAI-1 gene 4G/5G polymorphism in the promoter region. **Result:** The PAI-1 gene 4G/5G polymorphism distribution in Uygur VTE patients and control groups were: 4G/4G (81.4% vs. 66.3%), 4G/5G (15.1% vs. 21.7%) and 5G/5G (3.5% vs. 12%), respectively; and in Han VTE patients and control groups were: 4G/4G (67.9% vs. 51.7%), 4G/5G (19.6% vs. 29.2%) and 5G/5G (12.5% vs. 19.2%), respectively, and there were significant differences in distribution of PAI-1 4G/5G polymorphism between VTE patients and controls ( $P < 0.05$ ). Besides, plasma PAI-1 activity in PAI-1 gene 4G/4G genotype were statistically higher than 4G/5G and 5G/5G genotype ( $P < 0.05$ ). Multifactor logistic regression analysis showed that, PAI-1 gene 4G/4G genotype ( $OR = 1.914, 95\% CI 3.345 \sim 5.708, P = 0.001$ ) and plasma PAI-1 activity ( $OR = 2.167, 95\% CI 1.489 \sim 3.153, P = 0.000$ ) were independent risk factors for Uygur patients while smoking ( $OR = 2.867, 95\% CI 1.062 \sim 6.586, P = 0.024$ ) and plasma PAI-1 activity ( $OR = 1.357, 95\% CI 1.141 \sim 1.614, P = 0.001$ ) were independent risk factors for Han VTE patients. **Conclusion:** The plasma PAI-1 activity was higher in VTE patients compared to normal population in both Uygur and Han ethnic group, and plasma PAI-1 activity was an independent risk factor for VTE patients in Uygur and Han ethnics. The frequency of PAI-1 gene 4G/4G genotype was higher in VTE population than normal population, and 4G/4G genotype is an independent risk factor for Uygur VTE patients.

**Key words** plasminogen activator inhibitor-1; gene polymorphism; venous thromboembolism; Uyghur

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)是遗传性和获得性危险因素相互作用而导致的一种复杂性疾病,且遗传因素占VTE发病风险的60%<sup>[1]</sup>。其中,凝血与纤溶系统的基因多态性是当前VTE病因学研究的热点。血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)含量和活性增加可以降低纤溶活性,促进血栓形成和发展。文献表明,PAI-1基因启动子区-675位的4G/5G基因多态性与PAI-1水平密切相关<sup>[2]</sup>。近年来,国内外关于PAI-1基因多态性与VTE的研究较多,结论不一,且有种族差异性<sup>[3-6]</sup>。但到目前为止,尚无有关维吾尔族(维族)VTE人群与PAI-1的相关性报道。我们的前期研究提示,维、汉两民族VTE患者发病有遗传易感性,危险因素构成不同<sup>[7-8]</sup>。同样,在新疆地区有关动脉血栓栓塞性疾病研究发现维族、哈萨克族等少数民族中冠心病、高血压、心房颤动等心血管疾病的发病及危险因素分布存在民族异质性<sup>[9-11]</sup>。静脉血栓与动脉粥样硬化相关,且动脉血栓和静脉血栓有共同的危险因素,提示应对维族患者在VTE

的发病机制及流行病学方面作进一步深入研究<sup>[12-14]</sup>。本研究通过采用多聚酶链反应-限制片长多态性技术检测PAI-1基因-6754G/5G突变,用酶联免疫吸附剂测定法测定血浆PAI-1水平,评价PAI-1基因-6754G/5G突变与中间表型的相关性,以及不同遗传模式下探讨该突变是否与VTE直接独立关联。从分子流行病学思路多角度探讨不同民族VTE患者基因缺陷,寻找民族差异性。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

选择2008-01-2011-06在新疆医科大学第一附属医院心内科、呼吸科、血管外科、急诊科以及重症监护室等住院患者为观察对象,连续收治有完整资料的VTE患者198例,其中维族患者86例,男36例,女50例,平均年龄(52.67±14.54)岁;汉族患者112例,男50例,女62例,平均年龄(55.71±15.99)岁。所有病例组中DVT患者65例(32.83%),PTE患者107例(54.04%),DVT合并PTE患者26例(13.13%)。212例健康对照组来自本院同期住院体检患者,其中维族对照组92例,男48例,女44例,平均年龄(54.43±14.71)岁;汉族对照组120例,男66例,女54例,平均年龄

(52.17±14.44)岁。VTE 诊断标准按照欧洲心脏学会 2008 年指南<sup>[15]</sup>。实验过程符合医学伦理学标准,所有研究对象在纳入研究前均签署知情同意书。

剔除标准:资料不全及合并有恶性肿瘤,患有血液疾病,怀疑为气体、羊水或脂肪栓塞史患者以及急性慢性细菌、病毒感染患者。

## 1.2 方法

①一般临床资料的收集:仔细询问姓名、性别、年龄、民族等,询问吸烟饮酒史、既往史、家族史、有无异族通婚史,近期有无口服抗凝药物史等。高血压的诊断标准取自中国高血压防治指南修订委员会制定的中国高血压防治指南 2010<sup>[17]</sup>。血脂异常诊断标准取自中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会制定的中国成人血脂异常防治指南<sup>[16]</sup>。肥胖诊断标准:体质指数(BMI)≥30 kg/m<sup>2</sup>。糖尿病按世界卫生组织糖尿病诊断标准。②清晨空腹 12 h 抽外周静脉血 10 ml,5 ml 行生化检查,采用本院 Olympuse 公司(日本)2700 型全自动生化分析仪检测空腹血糖、TG、TC、HDL-C、LDL-C、血尿酸(UA)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、纤维蛋白原(FIB)、乳酸脱氢酶(LDH)、碱性磷酸酶(ALP)及肌酐(Cr)等。5 ml 静脉血 EDTA-Na 抗凝,-80℃冰箱保存备用(用以基因组 DNA 的提取)。

## 1.3 主要试剂与测定方法

取清晨空腹静脉血 3 ml,置于枸橼酸钠抗凝真空管,3 000×g 4℃离心 10 min,分离血清,置入 EP 管-80℃保存待测,所有标本测定前置于室温复溶。每例患者血清均检测 3 次,若结果重复性好,取 3 次均值,若结果重复性不佳则剔除偏差较大的数值,取另两个重复性较好的数值的平均值。外周血白细胞抽提 DNA:使用血液基因组 DNA 中计量抽提试剂盒(北京天根生化科技有限公司)提取基因组 DNA。

用 ELISA 法检测血浆 PAI 水平,用 ELISA 法于 Ultra-Mark 型酶联仪(Bio-Rad 公司)检测,ELISA 试剂盒由美国 GBD 公司提供,方法均按照试剂盒操作步骤进行。

## 1.4 聚合酶链反应

引物设计及合成(上海生物工程有限公司):PAI-1 F:5'-GGCACAGAGAGAGTCTGGCCAC-3';R:5'-CCAACAGAGGACTCTTGGTCTTTC-3'。PCR 在 20 μl 反应体系中,含上、下游引物各 0.5 μl,dNTP 0.5 μl,模板 DNA 2.0 μl,ddH<sub>2</sub>O 10 μl,10×Taq mix 7.0 μl(博迈德)。置于 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)中。反应条件为:95℃预变性 5 min,95℃变性 30 s,58℃退火 45 s,72℃延伸 60 s,共 35

个循环,最后 72℃延伸 6 min,4℃保存。

## 1.5 限制性片段长度多态性分析

在 20 μl 反应体系中,含有 PCR 产物 10 μl,ddH<sub>2</sub>O 3.5 μl,酶切 Buffer 1.5 μl,内切酶 BslI (Fermentas 公司)0.1 μl(10 U),55℃水浴 16 h,3%琼脂糖凝胶-核酸染料(北京博迈德科技发展有限公司),115 V 电泳 30 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。

## 1.6 血浆 PAI-1 活性监测

用 ELISA 法于 Ultra-Mark 型酶联仪(美国 Bio-Rad 公司)检测血浆 PAI-1 水平,ELISA 试剂盒由上海西唐科技有限公司提供。

## 1.7 统计学处理

统计学处理均采用 SPSS 17.0 统计软件包进行。正态分布计量资料用  $\bar{x} \pm s$  描述,两组间比较 *t* 检验。计数资料用  $\chi^2$  检验,研究对象及 Hardy-Weinberg 平衡的符合程度采用  $\chi^2$  检验,各组 PAI-1 基因型分布及等位基因频率比较均采用  $\chi^2$  检验。综合评价各因素与 VTE 的相关性采用多因素 logistic 回归分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料比较

维、汉两组年龄、性别差异无统计学意义(*P*>0.05),维族 VTE 患者中吸烟、饮酒、高血压、糖尿病人数所占比例以及 BMI、Cr、TG、纤维蛋白原以及血浆 PAI-1 活性水平均高于同族正常对照组,且差异有统计学意义(*P*<0.05,见表 1);汉族 VTE 患者中吸烟、饮酒、高血压、既往栓塞史所占比例以及 BMI、空腹血糖、纤维蛋白原以及血浆 PAI-1 活性水平均高于同族正常对照组,且差异有统计学意义(*P*<0.05,见表 1)。

### 2.2 PAI-1 基因的 SNP 分型

维、汉两民族 VTE 组和对照组基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡,表明研究对象来自同一群体,具有较好的代表性。可见到 3 种基因型:缺失型(4G/4G) 141 bp、插入型(5G/5G) 100/142 bp、杂合型(4G/5G) 141/100/42 bp。其中 42 bp 片段较小电泳带不清晰,将酶切结果测序如图(图 1)。

### 2.3 两组基因型比较

维、汉两民族,VTE 组和对照组内,PAI-1 基因 4G/5G 各基因型频率及等位基因分布差异有统计学意义(*P*<0.05,表 2)。维、汉两族 VTE 组和对照组内 TT 基因型频率明显高于同族对照组,且差异有统计学意义(*P*<0.05,表 2)。

### 2.4 PAI-1 启动子基因多态性 4G/4G、4G/5G 及 5G/5G 与血浆 PAI-1 水平的关系

各基因型之间血浆 PAI-1 活性的比较:维、汉



表 1 维、汉两民族 VTE 组和对照组一般资料比较  
Table 1 Clinical data between VTE patients and controls of Uygur and Han

变量	维族		P	汉族		P
	VTE 组(86 例)	对照组(92 例)		VTE 组(112 例)	对照组(120 例)	
男/例(%)	36(41.86)	48(52.33)	0.168	50(44.60)	66(55.00)	0.115
年龄/岁	52.67±14.54	54.43±14.71	0.572	55.71±15.99	52.17±14.44	0.212
吸烟/例(%)	46(53.49)	30(32.61)	0.005	56(50.00)	42(35.00)	0.021
饮酒/例(%)	42(48.84)	26(28.26)	0.005	70(62.59)	70(58.30)	0.517
高血压/例(%)	36(41.86)	18(19.57)	0.001	32(28.60)	20(16.70)	0.030
糖尿病/例(%)	14(16.28)	2(2.20)	0.001	18(16.07)	10(8.33)	0.071
VTE 家族史/例(%)	4(4.70)	4(4.30)	0.922	10(8.90)	2(1.70)	0.013
BMI	29.34±3.69	27.59±3.91	0.034	28.01±3.49	25.30±3.27	0.000
空腹血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	5.29±1.26	5.48±1.53	0.510	6.94±2.38	5.27±1.34	0.000
肌酐/(mmol·L <sup>-1</sup> )	69.92±24.73	89.29±24.42	0.000	84.29±34.15	82.72±20.48	0.766
尿酸/(μmol·L <sup>-1</sup> )	256.42±100.60	285.74±114.43	0.204	287.4±123.6	284.60±61.97	0.878
甘油三酯/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.00±1.25	1.32±0.74	0.003	1.81±2.12	1.88±1.51	0.839
总胆固醇/(mmol·L <sup>-1</sup> )	3.84±1.11	4.07±1.00	0.310	3.95±1.13	4.31±1.02	0.075
高密度脂蛋白/(mmol·L <sup>-1</sup> )	0.91±0.35	0.97±0.26	0.288	1.00±0.72	1.09±0.34	0.354
低密度脂蛋白/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.49±0.73	2.43±0.85	0.706	2.47±0.98	2.55±1.16	0.704
肌酸激酶/(U·L <sup>-1</sup> )	88.39±79.48	73.44±42.18	0.266	71.40±81.65	87.37±59.33	0.228
肌酸激酶同工酶/(U·L <sup>-1</sup> )	11.53±8.28	12.03±7.00	0.754	11.10±7.80	11.87±5.88	0.553
纤溶酶原/(g·L <sup>-1</sup> )	5.34±2.47	3.88±1.57	0.001	5.60±1.82	3.57±1.08	0.000
乳酸脱氢酶/(U·L <sup>-1</sup> )	192.90±81.40	167.16±58.94	0.090	159.5±42.81	146.60±35.31	0.079
碱性磷酸酶/(U·L <sup>-1</sup> )	95.69±73.55	76.67±20.79	0.108	88.51±30.36	72.83±37.51	0.322
PAI-1/(ng·ml <sup>-1</sup> )	76.36±8.04	48.83±3.00	0.000	78.35±7.30	44.14±2.90	0.000

两民族 VTE 组内和对照组内 4G/4G 与 4G/5G 及 5G/5G 比较血浆 PAI-1 活性明显升高,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),病例与对照组 4G/5G 型者与 5G/5G 型者血浆 PAI-1 活性比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表 3)。

### 2.5 维、汉两民族 VTE 患者危险因素分析

为排除混杂因素的影响,以有无 VTE 作为因变量,年龄、性别、是否患有高血压、糖尿病病史,是否吸烟、饮酒,BMI、PAI-1 活性及 PAI-1 基因 4G/5G 各基因型频率为自变量引入模型进行二项逐步 logistic 回归分析。结果提示,PAI-1 基因 4G/4G 基因型( $OR = 1.914, 95\% CI 3.345 \sim 5.708, P =$

$0.001$ )及血浆 PAI-1 活性( $OR = 2.167, 95\% CI 1.489 \sim 3.153, P = 0.000$ )是维族 VTE 患者的独立危险因素,而吸烟( $OR = 2.867, 95\% CI 1.062 \sim 6.586, P = 0.010$ )和血浆 PAI-1 活性( $OR = 1.357, 95\% CI 1.141 \sim 1.614, P = 0.001$ )是汉族 VTE 患者的独立危险因素(表 4)。

### 3 讨论

血栓性疾病患者主要存在凝血系统与纤溶系统间功能失衡,纤溶功能降低常归因于 PAI-1 水平升高。在纤溶系统中,血浆纤溶酶原激活物抑制物 PAI 约占纤溶系统抑制物活性的 60%,其中 PAI-1 是最重要的成分。有研究报道,PAI-1 基因 -675

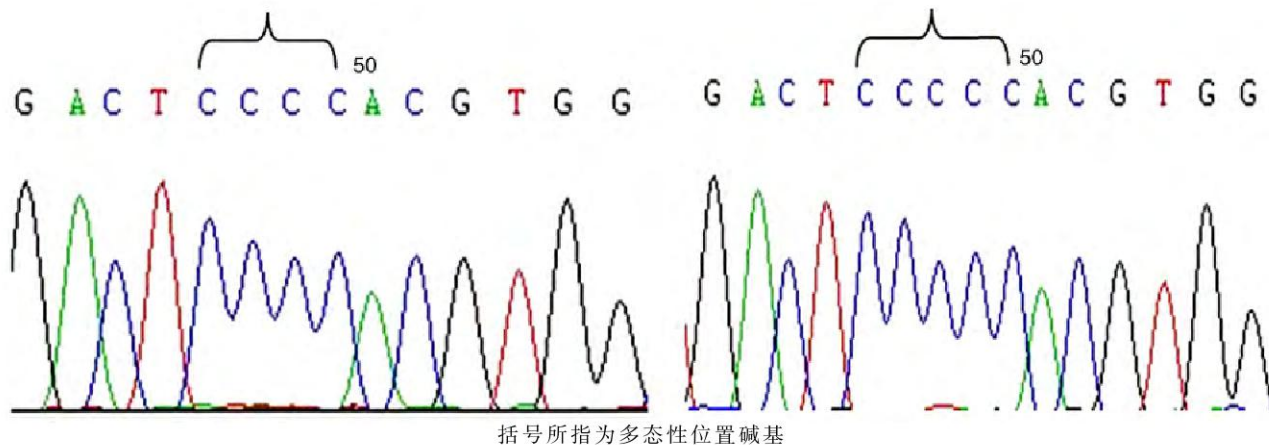


图 1 PAI-1 基因 4G/5G 多态性 PCR 产物反向测序图  
Figure 1 Nucleotide sequences around the 4G/5G polymorphism of PAI-1

表 2 维、汉两民族 VTE 组 and 对照组 PAI-1 基因 4G/5G 基因型和等位基因频率分布

Table 2 Genotype distribution and allele frequencies of PAI-1 4G/5G polymorphism between groups the Uygur and Han study subjects

	基因型 (频次/%)			等位基因 (频次/%)	
	4G/4G	4G/5G	5G/5G	4G	5G
维族					
VTE(86 例)	70(81.39)	13(15.12)	3(3.49)	153(88.95)	19(11.05)
对照组(92 例)	61(66.30)	20(21.74)	11(12.04)	142(77.17)	42(22.82)
		$\chi^2=6.480$	$P=0.039$	$\chi^2=8.688$	$P=0.003$
汉族					
VTE(112 例)	76(67.86)	22(19.64)	14(12.50)	174(77.68)	50(22.32)
对照组(120 例)	62(51.67)	35(29.17)	23(19.17)	159(66.25)	81(33.75)
		$\chi^2=6.306$	$P=0.043$	$\chi^2=7.469$	$P=0.006$

表 3 维、汉两民族 VTE 组 and 对照组 PAI-1 基因 4G/5G 基因型之间血浆 PAI-1 活性比较

Table 3 Comparison of Plasma PAI-1 activity between different genotypes of PAI-1 gene in Uygur and Han study subjects

组别	PAI-1 ng/ml, $\bar{x} \pm s$		
	4G/4G	4G/5G	5G/5G
维族			
VTE(86 例)	87.41 ± 11.12 <sup>1)</sup>	75.91 ± 9.14	62.51 ± 8.24
对照组(92 例)	46.40 ± 4.43	44.41 ± 5.39	42.40 ± 4.53
汉族			
VTE(112 例)	85.52 ± 9.23 <sup>1)</sup>	79.51 ± 7.94	68.16 ± 84.85
对照组(120 例)	45.41 ± 6.13	41.72 ± 4.54	43.62 ± 8.57

与同族对照组比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$

表 4 维、汉两民族多因素非条件 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression for the risk factors of VTE for Uygur and Han population

变量	$\beta$	S. E.	Wald	$P$	OR	95%CI
维族						
PAI-1(4G/4G)	2.767	0.796	12.09	0.001	1.914	3.345~5.708
PAI-1	0.773	0.191	16.31	0.000	2.167	1.489~3.153
常量	-10.74	2.582	17.31	0.000	0.000	
汉族						
吸烟	0.432	0.169	6.560	0.010	2.867	1.062~6.586
PAI-1	0.305	0.088	11.92	0.001	1.357	1.141~1.614
常量	-8.419	1.637	26.45	0.000	0.000	

4G/5G 多态性与血浆 PAI-1 水平有关,4G/5G 多态性同样可以影响 PAI-1 基因的转录<sup>[2,18]</sup>。近年来,在动、静脉血栓的相关性研究中,研究较多的是 PAI-1 基因启动子区 4G/5G 插入/缺失多态性,结论不一,且存在民族差异性<sup>[5-6,19]</sup>。Zoller 等<sup>[20]</sup>对 21 个有遗传性蛋白 S 缺乏易栓症家族中的 349 例研究对象发现,在蛋白 S 缺乏的群体中,4G 基因型的纯合子的 PTE 发生率明显增高。Sartori 等<sup>[21]</sup>研究结果提示血清 PAI-1 4G 基因型的纯合子的 DVT 发生率明显增高。而 Ridker 等<sup>[22]</sup>对 14 916 例男性患者进行了 8 6 年的连续检测,其中 121 例发生了 VTE,病例组与健康组 PAI-1 基因型与等位基因发生率无差别。Akar 等<sup>[23]</sup>检测了土耳其人群的 4G/5G 多态性,发现 PAI-1 基因型与 VTE 无

明显相关性。翟振国等<sup>[24]</sup>的研究结果提示 PAI-1 启动子区域 4G/5G、4G/4G 基因型与 PTE 的发生有关,4G/5G、4G/4G 基因型个体表现为更高的 PTE 危险性。我们的结果显示,VTE 组的 PAI-1 基因启动子 4G 等位基因频率及 4G/4G 基因型频率均明显高于对照组,且 4G/4G 基因型对应的血浆 PAI-1 水平高于 4G/5G 和 5G/5G 基因型对应的血浆 PAI-1 活性,与 Zoller<sup>[20]</sup>和 Sartori<sup>[21]</sup>研究结果一致,提示 4G 纯合子个体可能具有较高的 VTE 易患倾向。

纤溶功能下降是多种血栓性疾病的重要发病机制之一。纤溶过程是蛋白或纤维蛋白原被纤溶酶水解的过程,对于维持血液流体性和血管通畅具有重要意义。PAI-1 是纤溶系统的主要调节因子,

与纤溶酶原激活物(tPA)结合后,迅速失活而发挥抗纤溶作用。血浆 PAI-1 含量和活性增加可以降低纤溶活性,促进血栓栓塞形成和发展。已有研究证实 PAI-1 基因多态性与血浆 PAI-1 水平有关, Henry 等<sup>[25]</sup> 研究表明,PAI-1 基因 4G 与 5G 两个等位基因都可与转录起始因子结合,而 5G 等位基因由于插入 1 个鸟嘌呤碱基,同时还可结合转录阻遏蛋白以覆盖结合位点,从而通过空间结构的改变干扰转录起始因子的结合。因此,PAI-14G 等位基因转录水平较 5G 等位基因高,其血浆 PAI-1 活性水平也较高,较高的 PAI-1 水平能够抑制纤维蛋白的溶解。据报道,一些复发性 DVT 家族的成员血浆 PAI-1 水平升高,同时 PTE 的发生率也增高。Yamada 等<sup>[26]</sup> 研究发现 PTE 组与 DVT 组的 PAI-1 水平均高于对照组,且 PTE 组的 PAI-1 水平较 DVT 组更高,差异均有显著性。马涵英等<sup>[27]</sup> 的研究结果提示肺栓塞组 4G/4G 基因型频率明显高于对照组,且 4G/4G 基因型患者的血浆 PAI-1 活性水平最高,呈明显低纤溶状态。我们的研究发现,VTE 人群 PAI-1 的活性较健康人群高,同样,4G 等位基因对应的 PAI-1 水平较 5G 等位基因高对应的 PAI-1 水平高,符合 Erickson<sup>[28]</sup> 和马涵英<sup>[27]</sup> 等人的研究结果,进一步证实 PAI-1 活性高者,纤溶系统功能降低,导致静脉血栓病理过程的发生。

近年来,众多学者提出了 PTE 和 DVT 是由于遗传或环境异常形成的一种多基因、多因素疾病<sup>[29]</sup>。后天获得性危险因素常见的有<sup>[30]</sup>:卧床、骨折、手术、创伤、长期固定、恶性肿瘤、激素替代治疗、怀孕、产褥期、口服避孕药等。最新研究表明,某些导致动脉血栓的危险因素例如年龄、肥胖、吸烟、血脂异常、糖尿病和代谢综合征也在静脉血栓栓塞性疾病中起一定作用<sup>[12,31-33]</sup>。同样,对 VTE 患者长期随访发现,VTE 是动脉血栓性心血管事件的独立危险因素,是随后发生动脉性心血管事件风险的标志<sup>[34]</sup>。我们前期对我院 2004-2010 年住院的 516 例 PTE 患者获得性危险因素构成及临床特点回顾性分析研究结果显示,维族 PTE 的发病率较其他民族高,且发病高峰年龄早于汉族人群。肥胖为维族 PTE 人群的主要获得性危险因素。提示不同种族人群因地域、文化背景、生活方式、宗教信仰、社会及自然环境等因素的影响,PTE 可能表现完全不同的疾病模式及遗传与环境危险谱<sup>[8]</sup>。本研究采用非条件 logistic 多元回归模型,在纠正年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒、血脂异常、肥胖及 PAI-1 基因多态性等混杂因素后,研究结果显示维、汉两民族 PAI-1 活性与 VTE 独立相关(维族, $OR=2.167$ ;汉族, $OR=1.357$ ),表明高 PAI-1 活性可能是维、汉两民族 VTE 人群的独立危险

因素,且 PAI-1 基因 4G/4G 基因型为维族 VTE 患者的独立危险因素( $OR=1.914$ )。具体机制可能与多年来,由于特殊的地理环境,维族人群形成了以羊肉、羊油、高盐和高糖饮食为主的独特饮食习惯,加上近年来生活水平的不断提高,运动减少等,肥胖、糖尿病以及血栓栓塞性疾病的发生率较其他民族高相关。因此在 VTE 的防治方面对这类人群的生活习惯早期干预特别重要。

#### 参考文献

- [1] BEZEMER I D, BARE L A, DOGGEN C J, et al. Gene variants associated with deep vein thrombosis [J]. JAMA, 2008, 299:1306-1314.
- [2] YE S, GREEN F R, SCARABIN P Y, et al. The 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with differences in plasma PAI-1 activity but not with risk of myocardial infarction in the ECTIM study. Etude Cas Temoins de Infarctus du Myocarde [J]. Thromb Haemost, 1995, 74:837-841.
- [3] STEGNAR M, UHRIN P, PETERNEL P, et al. The 4G/5G sequence polymorphism in the promoter of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene: relationship to plasma PAI-1 level in venous thromboembolism[J]. Thromb Haemost, 1998, 79:975-979.
- [4] KUPELI E, VERDI H, SIMSEK A, et al. Genetic mutations in Turkish population with pulmonary embolism and deep venous thrombosis [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2011, 17:87-94.
- [5] AKHTER M S, BISWAS A, RANJAN R, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene 4G/5G promoter polymorphism is seen in higher frequency in the Indian patients with deep vein thrombosis[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2010, 16:184-188.
- [6] SHAMMAA D M, SABBAGH A S, TAHER A T, et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) gene 4G/5G alleles frequency distribution in the Lebanese population[J]. Mol Biol Rep, 2008, 35:453-457.
- [7] 凯丽比努尔·阿布都热合曼,艾力曼·马合木提,夏玉宁,等.维族亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及血浆同型半胱氨酸水平与静脉血栓栓塞症的相关性研究[J].中华心血管病杂志,2012,12:1030-1036.
- [8] 艾力曼·马合木提,西艾木西卡买尔·艾合买提.516例维、汉两民族住院肺血栓栓塞症患者危险因素构成特点分析[J].中国循证医学杂志,2012,23(5):520-524.
- [9] YANG S L, HE B X, LIU H L, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms and risk for coronary artery disease in Chinese Xinjiang Uygur and Han population[J]. Chin Med Sci J, 2004, 19:150-154.
- [10] LIU F, MA Y T, YANG Y N, et al. Current status of primary hypertension in Xinjiang: an epidemiological study of Han, Uygur and Hazakh populations[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2010, 90:3259-3263.



- [11] YAO J, MA Y, XIE X, et al. Association of rs1805127 polymorphism of KCNE1 gene with atrial fibrillation in Uigur population of Xinjiang[J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2011, 28:436-440.
- [12] PRANDONI P, BILORA F, MARCHIORI A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348:1435-1441.
- [13] PRANDONI P. Venous thromboembolism and atherosclerosis; is there a link? [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(Suppl 1):270-275.
- [14] LOWE G D. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis [J]. *Br J Haematol*, 2008, 140: 488-495.
- [15] TORBICKI A, PERRIER A, KONSTANTINIDES S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism; the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29:2276-2315.
- [16] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390-419.
- [17] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7):579-614.
- [18] HENRY M, TREGOUET D A, ALESSI M C, et al. Metabolic determinants are much more important than genetic polymorphisms in determining the PAI-1 activity and antigen plasma concentrations: a family study with part of the Stanislas Cohort[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18:84-91.
- [19] FRANCIS C W. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2002, 126:1401-1404.
- [20] ZÖLLER B, GARCÍA DE FRUTOS P, DAHLBÄCK B. A common 4G allele in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene as a risk factor for pulmonary embolism and arterial thrombosis in hereditary protein S deficiency[J]. *Thromb Haemost*, 1998, 79:802-807.
- [21] SARTORI M T, WIMAN B, VETTORE S, et al. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene promoter and fibrinolytic capacity in patients with deep vein thrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 1998, 80:956-960.
- [22] RIDKER P M, HENNEKENS C H, LINDPAIN-TER K, et al. Arterial and venous thrombosis is not associated with the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor gene in a large cohort of US men[J]. *Circulation*, 1997, 95:59-62.
- [23] AKAR N, YILMAZ E, AKAR E, et al. Effect of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein thrombotic patients with and without FV1691 G-A [J]. *Thromb Res*, 2000, 97:227-230.
- [24] 翟振国, 王辰, 杨媛华, 等. 纤溶酶原激活物抑制剂-1启动子区域基因多态性与肺血栓栓塞症的相关性研究[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(10):1313-1317.
- [25] ERIKSSON P, KALLIN B, VAN 'T HOOFT F M, et al. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92:1851-1855.
- [26] YAMADA N, WADA H, NAKASE T, et al. Hemostatic abnormalities in patients with pulmonary embolism compared with that in deep vein thrombosis [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1995, 6:627-633.
- [27] 马涵英, 赵铁夫, 雒芳芳, 等. 肺动脉血栓栓塞与组织型纤溶酶原激活剂及纤溶酶原激活物抑制剂的关系[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2010, 12(11):967-969.
- [28] ERICKSON L A, FICI G J, LUND J E, et al. Development of venous occlusions in mice transgenic for the plasminogen activator inhibitor-1 gene [J]. *Nature*, 1990, 346:74-76.
- [29] GALIOTO N J, DANLEY D L, VAN MAANEN R J, et al. Recurrent venous thromboembolism[J]. *Am Fam Physician*, 2011, 83: 293-300.
- [30] KOBAYASHI T, NAKAMURA M, SAKUMA M, et al. Incidence of pulmonary thromboembolism (PTE) and new guidelines for PTE prophylaxis in Japan[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2006, 35:257-259.
- [31] TSAI A W, CUSHMAN M, ROSAMOND W D, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology [J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162:1182-1189.
- [32] VAN DER HAGEN P B, FOLSOM A R, JENNY N S, et al. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4:1903-1908.
- [33] REICH L M, FOLSOM A R, KEY N S, et al. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4:1909-1913.
- [34] BECATTINI C, AGNELLI G, PRANDONI P, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26: 77-83.