

MTHFR 和 PCSK9 基因与新疆地区维吾尔族及哈萨克族人群心血管病遗传易感性*

崔蕴文¹ 罗健¹ 刘成¹ 孟岩¹ 赵樱¹ 张新¹ 梁杰¹

[摘要] 目的:探讨 MTHFR 和 PCSK9 基因与新疆地区维吾尔族及哈萨克族人群心血管病遗传易感性的相关性。方法:选取中国新疆维吾尔族和哈萨克族心血管疾病患者各 652 例,以及民族、年龄、性别和地域匹配的健康体检者各 652 例,PCR 扩增 N₅, N₁₀-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T 及前蛋白转化酶枯草溶菌素-9 (PCSK9)基因 rs505151(E670G)和 rs11591147(R46L)多态性。结果:维吾尔族和哈萨克族群体中,冠心病患者的 TT 突变频率均显著高于对照组(均 $P < 0.01$)。维吾尔族和哈萨克族群体中 PCSK9 E670G AA、AG 和 GG 基因型的频率与对照组相比均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。哈萨克族群体中,G 等位基因频率在冠心病组显著高于对照组($P < 0.05$)。结论:MTHFR C677T 与 PCSK9 E670G 基因多态性与新疆地区维吾尔族及哈萨克族人群心血管病发生密切相关。

[关键词] 亚甲基四氢叶酸还原酶;前蛋白转化酶枯草溶菌素-9;维吾尔族;哈萨克族;基因多态性

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.01.007

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A

MTHFR, PCSK9 gene and genetic susceptibility to cardiovascular diseases in Uygur and Kazak populations in Xinjiang

CUI Yunwen LUO Jian LIU Cheng MENG Yan ZHAO Ying
ZHANG Xin LIANG Jie

(The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830000, China)

Corresponding author: LIANG Jie, E-mail: liangjie1560@163.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between N₅, N₁₀-methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) and preprotein invertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) genes and genetic susceptibility to cardiovascular diseases in Uygur and Kazak populations in Xinjiang. **Methods:** Six hundred and fifty-two Uygur and 652 Kazakh patients with cardiovascular diseases in Xinjiang, China, and 652 healthy people matched by nationality, age, sex, and region were selected for PCR amplification of MTHFR C677T and PCSK9 rs505151 (E670G) and rs11591147 (R46 L) polymorphisms. **Results:** In both Uygur and Kazakh populations, the frequency of TT mutation in patients with coronary heart disease was significantly higher than that in controls (both $P < 0.01$). The frequencies of PCSK9 E670G AA, AG, and GG genotypes in Uygur and Kazakh populations were significantly different from those in controls (all $P < 0.05$). In the Kazakh population, the frequency of G allele in the coronary heart disease group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** MTHFR C677T and PCSK9 E670G gene polymorphisms are closely related to cardiovascular disease occurrence in Uygur and Kazakh populations in Xinjiang.

Key words methylenetetrahydrofolate reductase; preprotein invertase subtilisin/kexin type 9; Uygur; Kazakh; gene polymorphism

近年来,我国心血管疾病的发病率和患病率逐年增加^[1]。根据 2020 年中国心血管疾病报告,中国心血管疾病患者估计约为 2.9 亿,其中脑卒中约 1300 万,冠心病约 1100 万^[2]。目前,心血管疾病仍是我国居民首要死因,占中国死亡人数的 40% 以

上^[3]。心血管疾病发病过程与多基因以及基因-环境相互作用相关,而遗传因素在所有已知的风险因素中约占 40%。故基于基因组学的心血管病高危人群筛查及检测对心血管病发病率的控制至关重要。

研究显示,多个基因的 SNPs 与心血管疾病密切相关。其中,N₅, N₁₀-亚甲基四氢叶酸还原酶(N₅, N₁₀-methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR)被认为是心血管疾病代谢相关酶甲基化途径中的关键基因,MTHFR C677T 突变导致酶

*基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(No: 2019D01C320)

¹新疆医科大学第一附属医院(乌鲁木齐,830000)
通信作者:梁杰,E-mail:liangjie1560@163.com

的缺陷致血清内同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 升高^[4-5]。前蛋白转化酶枯草溶菌素-9 (proprotein convertase subtilisin-9, PCSK9) 基因的多个基因突变能通过调节细胞膜表面低密度脂蛋白受体, 影响血脂代谢^[6]。其中, rs505151 (E670G) 和 rs11591147 (R46L) 是研究较多的与心血管疾病风险相关的 PCSK9 基因突变^[7]。目前还没有关于这两个基因在新疆主要少数民族心血管病患者中的报道。本研究分析 MTHFR C677T 与 PCSK9 rs505151 (E670G) 和 rs11591147 (R46L) 与维吾尔族和哈萨克族人群心血管疾病发病风险间的关联, 进而阐明这两个基因的功能变异在心血管疾病中的作用, 了解新疆少数民族心血管疾病发病的相关遗传机制。

1 对象与方法

1.1 对象

连续纳入 2014 年 6 月—2021 年 12 月在新疆医科大学第一附属医院诊断为心血管疾病 (主要为冠心病) 的维吾尔族和哈萨克族患者各 652 例。冠心病患者纳入标准: 冠状动脉 (冠脉) 造影显示至少有 1 支血管病变 >50%。排除标准: 高凝状态疾病; 先天性疾病; 滥用可卡因等可能减少寿命药物。同时纳入 2015 年 12 月—2021 年 10 月参加体检, 结果无心血管疾病的健康维吾尔族和哈萨克族各 652 例, 均经详细的病史询问和临床检查, 排除

冠心病和外周动脉粥样硬化性疾病。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 所有入选对象都由专业人员进行系统的问卷调查。问卷内容包括年龄、性别、家庭情况、家族史、既往史、生活饮食习惯、吸烟饮酒史、糖尿病、高血压、高血脂等情况。严格规范的体格检查包括身高、体重、腰围、臀围、血压、心率等常规体格项目。所纳入对象经 12 h 以上禁食后, 采集外周静脉血, 进行常规生化检测, 包括血常规、肝肾功能、血糖、血脂、尿酸等。酶法测定总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 葡萄糖氧化酶法测定血糖含量。所有纳入对象均认真阅读并签署知情同意书, 研究获得新疆医科大学医学伦理委员会审核通过 (审批号: 210521-04)。

1.2.2 DNA 提取与检测 采集清晨空腹静脉血 6 mL, EDTA 抗凝。利用常规酚-氯仿抽提法从全血中提取 DNA, 测定 DNA 含量和浓度。

1.2.3 MTHFR 和 PCSK9 基因位点引物设计 根据 NCBI 上公布的 MTHFR 基因第 4 外显子 C677T 位点及 PCSK9 基因 E670G、R46 L 和 PCSK9 I474V 位点所在位置采用 Primer6.0 自行设计引物 (引物信息见表 1), 引物由上海生工生物有限公司合成。

表 1 引物序列信息
 Table 1 Primer sequences

基因位点	上游引物 (5'-3')	下游引物 (5'-3')	退火温度/°C	片段长度/bp
MTHFR C677T	TCCCGCAGACACCTTCTCCTTCA	ACATCTCACCGCACCGTCCT	58	217
PCSK9 E670G	TTGGGACACAACCGTGTATCTC	TTGGGACACAACCGTGTATCTC	60	549
PCSK9 R46L	AGAAGACCTAGAGGCCGTG	TACCGAGGAGGACGGCCT	60	407

1.2.4 PCR 扩增及产物检测 PCR 反应总体积为 25 μ L, 含 DNA 100 ng TaqDNA 聚合酶 10 U, 引物各 0.3 μ mol/L, dNTP 200 μ mol/L, 10 \times TaqBuffer 2.5 μ L 和双蒸水补充至 25 μ L。扩增条件: 热启动, 94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 然后以下温度和时间循环 35 次: 94 $^{\circ}$ C 30 s, 58/60 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 45 s。末次循环后均于 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min, 4 $^{\circ}$ C 保存。ABI3730XL 测序仪检测基因型, Gene Mapper 4.1 分析分型结果。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 22.0 进行统计分析。计数资料以频数 (%) 表示, 采用 χ^2 检验; 呈正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示, 采用 t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 采用 Mann-Whitney 秩和检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTHFR 基因 C677T 基因型在患者中的分布

维吾尔族群体中, 各 MTHFR 基因型在患者中的分布如表 2 所示。对照组 MTHFR C677T 突变基因型为 49.23% (CT: 45.86%; TT: 3.37%), 冠心病组 MTHFR C677T 突变基因型为 44.33% (CT: 38.50%; TT: 10.43%)。冠心病组 TT 突变频率显著高于对照组 (10.43% vs 3.37%, $P = 0.003$)。见表 2。

哈萨克族群体中, 各 MTHFR 基因型在患者中的分布如表 3 所示。对照组 MTHFR C677T 突变基因型为 51.38% (CT: 45.63%; TT: 4.75%), 冠心病组 MTHFR C677T 突变基因型为 56.29% (CT: 44.17%; TT: 12.12%)。冠心病组 TT 突变频率显著高于对照组 (12.12% vs 4.75%, $P = 0.001$)。见表 3。

表 2 维吾尔族对照组和冠心病组 MTHFR C677T 基因多态性

Table 2 MTHFR C677T gene polymorphism in coronary heart disease group and control group in Uyгур populations 频数(%)

MTHFR C677T	对照组 (652 例)	冠心病组 (652 例)	P
基因型			
CC	331(50.77)	333(51.07)	0.770
CT	299(45.86)	251(38.50)	0.117
TT	22(3.37)	68(10.43)	0.003
TT 或 CT	321(49.23)	289(44.33)	0.660
等位基因			
C	961(73.70)	917(70.32)	0.285
T	343(26.30)	387(29.68)	0.285

表 3 哈萨克族对照组和冠心病组 MTHFR C677T 基因多态性

Table 3 MTHFR C677T gene polymorphism in coronary heart disease group and control group in Kazak populations 频数(%)

MTHFR C677T	对照组 (652 例)	冠心病组 (652 例)	P
基因型			
CC	317(48.62)	305(46.78)	0.850
CT	304(46.63)	268(44.17)	0.341
TT	31(4.75)	79(12.12)	0.001
TT 或 CT	335(51.38)	347(56.29)	0.540
等位基因			
C	938(71.90)	878(67.33)	0.317
T	366(28.10)	426(32.67)	0.317

2.2 PCSK9 E670G 基因型分布及风险评估

维吾尔族冠心病组和对照组间基因型分布差异具有统计学意义($\chi^2 = 7.491, P = 0.024$), G 等位基因频率在冠心病组显著高于对照组(33.28% vs 26.00%, $\chi^2 = 6.867, P = 0.008$)。哈萨克族冠心病组和对照组间基因型分布差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.211, P = 0.005$), G 等位基因频率在冠心病组显著高于对照组(33.13% vs 24.46%, $\chi^2 =$

5.053, $P = 0.010$)。见表 4。

PCSK9 E670G 变异基因型的风险估计结果见表 5。在维吾尔族群体中,与野生基因型 AA 相比,变异基因型(AG+GG)携带者冠心病风险明显增加($OR = 1.28, 95\% CI: 1.01 \sim 2.41, P = 0.042$)。多因素非条件 logistic 回归分析显示,在校正了年龄、性别、BMI、吸烟、高血压、糖尿病和血脂异常等危险因素后,变异基因型(AG+GG)携带者患冠心病风险显著升高($OR = 1.92, 95\% CI: 1.03 \sim 3.11, P = 0.028$)。

在哈萨克族群体中,与野生基因型 AA 相比,变异基因型(AG+GG)携带者冠心病风险明显增加($OR = 1.28, 95\% CI: 1.01 \sim 2.41, P = 0.042$)。多因素非条件 logistic 回归分析显示,变异基因型(AG+GG)携带者患冠心病风险显著升高($OR = 1.92, 95\% CI: 1.03 \sim 3.11, P = 0.028$)。

2.3 冠心病患者 PCSK9 E670G 基因型与冠心病表型及严重程度比较

冠心病患者中 PCSK9 E670G 基因型与冠心病相关表型的比较见表 6。无论在维吾尔族还是哈萨克族冠心病患者中,PCSK9 E670G 基因野生型和突变型体重、BMI、TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 差异均不显著。

2.4 PCSK9 R46L 基因型分布

维吾尔族病例组和对照组人群 PCSK9 R46L 基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡(P 值分别为 0.527 和 0.844)。等位基因频率在病例组和对照组间的差异没有统计学意义($\chi^2 = 0.325, P = 0.457$)。在哈萨克族冠族群中,两组基因型分布差异也不具有统计学意义($\chi^2 = 0.211, P = 0.854$)。等位基因频率在病例组和对照组间的差异也没有统计学意义($\chi^2 = 0.353, P = 0.437$)。

2.5 PCSK9 R46L 变异基因型风险评估

多元 logistic 回归分析并未发现 PCSK9 R46L 变异基因型与两个民族冠心病的发生风险相关(校正 $OR = 1.08, 95\% CI: 0.74 \sim 1.28, P = 0.547$)。

表 4 冠心病组和对照组 PCSK9 E670G 基因型和等位基因分布

Table 4 PCSK9 E670G gene polymorphism in coronary heart disease group and control group 频数(%)

组别	基因型			等位基因	
	AA	AG	GG	A	G
维吾尔族冠心病组(652 例)	280(42.94)	310(47.54)	62(9.51)	870(66.72)	434(33.28)
维吾尔族对照组(652 例)	352(53.99)	261(40.03)	39(5.98)	965(74.00)	339(26.00)
	$\chi^2 = 7.491, df = 2, P = 0.024$			$\chi^2 = 6.867, df = 1, P = 0.008$	
哈萨克族组冠心病(652 例)	291(44.63)	290(44.48)	71(10.89)	872(66.87)	432(33.13)
哈萨克族对照组(652 例)	364(55.83)	257(39.42)	31(4.75)	985(75.54)	319(24.46)
	$\chi^2 = 8.211, df = 2, P = 0.005$			$\chi^2 = 5.053, df = 1, P = 0.010$	

注:对照组中 PCSK9 E670G 基因型的分布处于 Hardy-Weinberg 平衡($\chi^2 = 1.277, P = 0.25$)。

表 5 PCSK9 E670G 变异基因型的风险估计
 Table 5 Risk estimation of PCSK9 E670G variant genotypes

民族	基因型	病例组/例	对照组/例	OR	P	校正 OR ^{a)}	P
维吾尔族(652 例)	AA	280	352	1.00		1.00	
	AG	310	261	1.59(1.01~3.06)	0.031	1.48(0.89~3.04)	0.034
	GG	62	39	2.57(1.08~5.22)	0.018	3.25(1.27~5.84)	0.008
	AG+GG	372	300	1.28(1.01~2.41)	0.042	1.92(1.03~3.11)	0.028
哈萨克族(652 例)	AA	291	364	1.00		1.00	
	AG	290	257	1.49(1.00~2.18)	0.039	1.46(0.99~2.17)	0.057
	GG	71	31	2.39(1.08~5.22)	0.023	3.01(1.18~5.64)	0.011
	AG+GG	361	288	1.58(1.07~2.32)	0.014	1.62(1.05~2.44)	0.016

注:^{a)}调整年龄、性别、BMI、吸烟状况、高血压、糖尿病、血脂异常。

表 6 冠心病患者 PCSK9 E670G 基因型与表型的比较
 Table 6 Correlation between PCSK9 E670G genotype and phenotype in patients with coronary heart disease

项目	$\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$					
	维吾尔族冠心病组(652 例)			哈萨克族冠心病组(652 例)		
	AA	AG+GG	P	AA	AG+GG	P
体重/kg	69.14±11.38	68.24±8.66	0.418	67.27±11.38	67.52±8.66	0.225
BMI/(kg·m ⁻²)	24.85±3.38	23.38±4.02	0.562	23.56±4.14	23.62±3.76	0.357
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.04(3.40,4.54)	4.05(3.50,4.76)	0.239	3.28(2.24,4.67)	3.24(2.25,5.04)	0.153
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.50(1.14,2.06)	1.48(1.04,2.26)	0.881	1.49(1.04,3.01)	1.52(1.00,3.02)	0.677
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.00(0.84,2.10)	1.00(0.88,1.18)	0.469	1.21(0.92,3.07)	1.54(1.02,3.41)	0.528
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.31(1.72,2.80)	2.34(1.87,2.81)	0.310	2.52(1.52,4.09)	1.87(1.05,3.07)	0.229

表 7 冠心病组和对照组 PCSK9 R46L 基因型和等位基因分布
 Table 7 PCSK9 R46L gene polymorphism in coronary heart disease group and control group 频数(%)

组别	基因型			等位基因	
	GG	GT	TT	G	T
维吾尔族冠心病组(652 例)	421(64.57)	222(33.94)	19(2.91)	1064(81.59)	260(18.40)
维吾尔族对照组(652 例)	392(60.12)	226(34.66)	34(5.21)	1010(74.00)	294(26.00)
	$\chi^2=0.446, df=2, P=0.643$			$\chi^2=0.451, df=1, P=0.518$	
哈萨克族冠心病组(652 例)	335(51.38)	280(42.94)	37(5.67)	950(72.85)	354(27.14)
哈萨克族对照组(652 例)	368(56.44)	253(38.80)	31(4.75)	989(75.84)	315(24.15)
	$\chi^2=0.211, df=2, P=0.854$			$\chi^2=0.353, df=1, P=0.437$	

表 8 冠心病风险的多元 logistic 回归分析
 Table 8 Risk of coronary heart diseases analyzed by Multivariate logistic regression analysis

变量	维吾尔族冠心病组		哈萨克族冠心病组	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
GT+TT	1.02(0.74~1.28)	0.547	1.08(0.78~1.55)	0.245
年龄	1.09(1.01~1.23)	<0.001	1.65(1.08~2.64)	<0.001
性别(男)	1.97(1.12~2.24)	0.002	1.43(1.11~3.07)	0.053
BMI	1.05(0.82~1.25)	0.084	2.51(1.28~3.10)	0.039
吸烟	1.97(1.19~4.11)	0.001	1.26(1.01~2.54)	0.001
高血压	2.84(2.02~5.18)	<0.001	1.08(0.85~1.94)	0.042
糖尿病	1.45(0.95~3.02)	0.082	1.44(0.95~1.84)	0.127
高血脂	1.90(0.88~2.15)	0.114	2.61(0.96~3.51)	0.114

3 讨论

心血管疾病是全球主要的死亡原因,我国心血管疾病的发病率和患病率在过去 10 年中呈上升趋势^[8]。近年来,对血管生物学的了解有所增加,但遗传和环境因素在动脉粥样硬化过程中的复杂作用使心血管疾病预测变得困难^[9-10]。除了经典的心血管危险因素外,在这些患者中观察到的心血管死亡率升高也与一些非传统的心血管危险因素有关。C677T 是基因 MTHFR 的常见多态性位点,编码 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶,该酶使叶酸代谢 Hcy^[11]。先前的几项研究荟萃分析称,MTHFR C677T 变异与较高的心血管疾病风险相关,但结果相互矛盾^[12-13]。一些研究报道了叶酸状态的修饰。而另一些研究表明,发表偏倚或其他方法学问题可

能解释其相关性。很少有研究证实 MTHFR C677T 与心血管疾病死亡率的关系。尽管 C677T 在人群中有很高的突变频率,但在不同国家、同一国家不同地区、同一地区不同民族或种族中的分布有显著性差异^[14-15]。本研究在维吾尔族和哈萨克族群体中发现,冠心病患者的 TT 突变频率均高于对照组,这种差异具有统计学意义。MTHFR 基因 C677T 位点有 3 种基因型,研究显示,TC 和 TT 基因型的 MTHFR 活性较 CC 基因型酶活性低^[16]。Meta 分析也表明,无论是在等位基因 T 频率的易感性方面,还是在纯合子模型、杂合子模型和隐性遗传模型方面,均存在 MTHFR 基因 C677T 多态性与心血管疾病发病的显著相关性^[17]。但也有研究发现,基因多态性与老年冠心病无显著关系,不能被确定为老年冠心病的独立危险因素^[18]。目前关于 MTHFR 基因多态性与冠心病的关系,国内外研究结论差异较大,甚至得出相反的结论。这可能与不同的冠心病人群具有不同的相关环境或其他基因危险因素有关。

PCSK9 能通过调节细胞膜表面低密度脂蛋白受体,影响血脂代谢,并参与动脉粥样硬化过程^[19]。近年来研究发现,除了 PCSK9 水平与血脂异常相关以外,PCSK9 基因多态性也与心血管疾病风险密切相关^[20]。目前,PCSK9 基因共发现 163 种突变形式,根据调节 LDL-C 水平影响不同,被分为功能获得性突变和功能缺失性突变两种类型^[21]。目前研究比较多的是 rs505151(E670G)、rs11591147(R46L)和 rs562556(I474V)^[22]。本研究发现,rs505151(E670G)G 等位基因频率在维吾尔族和哈萨克族冠心病组显著高于对照组,变异基因型(AG+GG)携带者患冠心病风险显著升高。而 rs11591147(R46L)变异基因型与冠心病的发生风险无相关性。而其他研究发现,R46L 变体的频率更高(健康受试者中为 3.6%)。与非携带者相比,R46L 携带者的血浆 PCSK9 浓度显著降低,从而支持 PCSK9 R46L 蛋白分泌效率较低的事实^[23]。此外,有研究显示,PCSK9 R46L 基因变异的存在与血浆 LDL-C 和 TC 水平降低有显著相关性^[24]。此外,荟萃分析结果强调了 R46L 携带者与缺血性心脏病和早发心肌梗死风险降低的相关性^[25]。这些研究和本研究结果不一致,可能是不同民族生活习惯差异和样本量较少所致。

本研究结果表明,MTHFR 和 PCSK9 可能参与了心血管疾病的致病过程,可作为临床上新的潜在的治疗维吾尔族、哈萨克族心血管病的靶标。而 MTHFR 和 PCSK9 生物学功能的进一步研究可能对心血管疾病如动脉粥样硬化的病理生理学产生新的视角。本研究仍有一些局限性,如样本量不够和没有针对位点的联合分析,后期还需要大样本验证和针对位点突变影响心血管疾病发生发展机制的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cowie MR, Linz D, Redline S, et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(6): 608-624.
- [2] Piko P, Kosa Z, Sandor J, et al. Comparative risk assessment for the development of cardiovascular diseases in the Hungarian general and Roma population[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):3085.
- [3] 杨学礼,顾东风. 高筑控制高胆固醇血症与心血管疾病的“防洪大堤”[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(1):1-4.
- [4] Xiang T, Xiang H, Yan M, et al. Systemic risk factors correlated with hyperhomocysteinemia for specific MTHFR C677T genotypes and sex in the Chinese population[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(21):1455.
- [5] 陈斌,康品方,李妙男,等. MTHFR C677T 基因多态性、同型半胱氨酸与早发冠心病的相关性[J]. 山西医科大学学报, 2022, 53(8):992-997.
- [6] Elamin A, Grafton-Clarke C, Wen Chen K, et al. Potential use of PCSK9 inhibitors as a secondary preventative measure for cardiovascular disease following acute coronary syndrome: a UK real-world study[J]. Postgrad Med J, 2019, 95(1120):61-66.
- [7] Small AM, Huffman JE, Klarin D, et al. PCSK9 loss of function is protective against extra-coronary atherosclerotic cardiovascular disease in a large multi-ethnic cohort[J]. PLoS One, 2020, 15(11):e0239752.
- [8] Xiao S, Zhou Y, Wu Q, et al. Prevalence of cardiovascular diseases in relation to total bone mineral density and prevalent fractures: A population-based cross-sectional study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2022, 32(1):134-141.
- [9] Lind L, Ingelsson M, Sundstrom J, et al. Impact of risk factors for major cardiovascular diseases: a comparison of life-time observational and Mendelian randomisation findings[J]. Open Heart, 2021, 8(2).
- [10] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [11] Wu KR, Zhang SF, Guan ZW, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism C677T is Associated with Increased Risk of Coronary Heart Disease in Chinese Type 2 Diabetic Patients[J]. Chin Med Sci J, 2021, 36(2):103-109.
- [12] Murphy MM, Vilella E, Ceruelo S, et al. The MTHFR C677T, APOE, and PON55 gene polymorphisms show relevant interactions with cardiovascular risk factors[J]. Clin Chem, 2002, 48(2):372-375.
- [13] Ajoalabady A, Chiong M, Lavandero S, et al. Mitophagy in cardiovascular diseases: molecular mechanisms, pathogenesis, and treatment[J]. Trends Mol Med, 2022, 28(10):836-849.

• 论著—研究报告 •

二尖瓣生物瓣毁损行介入瓣中瓣的早期效果分析

刘光辉¹ 冯德广¹ 王佳祥¹ 林彬¹ 连博文¹ 张言芝¹ 张涛¹ 张真真¹ 李莉¹ 杨晓卫¹

[摘要] 目的:总结生物瓣毁损患者行介入二尖瓣瓣中瓣手术的经验 and 早期效果。方法:回顾性分析 2019 年 1 月—2022 年 3 月在郑州大学第一附属医院行介入瓣中瓣手术治疗二尖瓣生物瓣毁损的 19 例患者的临床资料、手术效果及并发症情况。结果:19 例患者中,既往置换 Medtronic Hancock II 瓣膜 5 例,Edwards Perimount 瓣膜 1 例,佰仁思生物瓣膜 1 例,St Jude Medical Epic 瓣膜 12 例。瓣膜型号 25 号 10 例,27 号 7 例,29 号 2 例。手术于杂交手术室完成,在 X 线透视及 TEE 检测下经心尖途径或经股静脉-房间隔途径,将压缩的介入瓣膜在导丝引导下植入二尖瓣生物瓣内。19 例患者均成功经心尖入路或经房间隔入路完成介入二尖瓣瓣中瓣植入术。1 例术后 8 h 内发生活动性出血,1 例术后随访 2 年后死亡,其余 17 例患者无死亡及严重并发症发生。术后 3 个月完成全部随访,NYHA 心功能分级较术前明显改善($P < 0.05$),二尖瓣均无反流,峰值流速 $[(1.81 \pm 0.36) \text{ m/s}$ vs $(2.61 \pm 0.49) \text{ m/s}$, $P < 0.05$]及平均跨瓣压差 $[(6.1 \pm 2.3) \text{ mmHg}$ vs $(12.5 \pm 5.9) \text{ mmHg}$, $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$, $P < 0.05$]明显下降。结论:对于外科手术高风险或禁忌患者,介入瓣中瓣技术治疗二尖瓣生物瓣毁损可获得良好的早期效果。

[关键词] 二尖瓣;生物瓣毁损;瓣中瓣;微创介入治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.01.008

[中图分类号] R654.2 **[文献标志码]** A

¹郑州大学第一附属医院心血管外科(郑州,450000)
通信作者:冯德广,E-mail:drfengdeguang@163.com

引用本文:刘光辉,冯德广,王佳祥,等.二尖瓣生物瓣毁损行介入瓣中瓣的早期效果分析[J].临床心血管病杂志,2023,39(1):39-44. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.01.008.

- [14] Abd El-Aziz TA, Mohamed RH. Influence of MTHFR C677T gene polymorphism in the development of cardiovascular disease in Egyptian patients with rheumatoid arthritis[J]. Gene, 2017, 610:127-132.
- [15] 王静,韩彦龙,张洋,等.同型半胱氨酸及 MTHFR 基因多态性与冠心病的相关性研究进展[J].中国现代药物应用,2017,11(3):196-198.
- [16] Osadnik T, Pawlas N, Lejawa M, et al. Genetic and environmental factors associated with homocysteine concentrations in a population of healthy young adults. Analysis of the MAGNETIC study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2020, 30(6):939-947.
- [17] 王爱玲,安翠平,杨卫卫,等.老年心脑血管病患者亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与血清叶酸、同型半胱氨酸水平的关系[J].河北医药,2016,38(15):2286-2288.
- [18] Li WX, Cheng F, Zhang AJ, et al. Folate deficiency and gene polymorphisms of MTHFR, MTR and MTRR elevate the hyperhomocysteinemia risk[J]. Clin Lab, 2017, 63(3):523-533.
- [19] Kheirkhah A, Lamina C, Kollerits B, et al. Strong association between serum PCSK9 and cardiovascular disease in patients with moderate chronic kidney diseases-The GCKD study[J]. Atherosclerosis, 2021, 331:e48-52.
- [20] Elamin A, Grafton-Clarke C, Wen Chen K, et al. Potential use of PCSK9 inhibitors as a secondary preventative measure for cardiovascular disease following acute coronary syndrome: a UK real-world study[J]. Postgrad Med J, 2019, 95(1120):61-66.
- [21] Farmaki P, Damaskos C, Garmpis N, et al. PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: impact on cardiovascular outcomes[J]. Curr Drug Discov Technol, 2020, 17(2):138-146.
- [22] Chen B, Shi X, Cui Y, et al. A review of PCSK9 inhibitors and their effects on cardiovascular diseases[J]. Curr Top Med Chem, 2019, 19(20):1790-1817.
- [23] Verbeek R, Boyer M, Boekholdt SM, et al. Carriers of the PCSK9 R46 L variant are characterized by an anti-atherogenic lipoprotein profile assessed by nuclear magnetic resonance spectroscopy-brief report[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(1):43-48.
- [24] Kent ST, Rosenson RS, Avery CL, et al. PCSK9 loss-of-function variants, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of coronary heart disease and stroke: data from 9 studies of blacks and whites[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2017, 10(4):e001632.
- [25] Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Low LDL cholesterol by PCSK9 variation reduces cardiovascular mortality[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(24):3102-3114.

(收稿日期:2022-08-29)