

• 论著 •

内皮型一氧化氮合酶基因多态性与急性冠脉综合征患者尿酸的关系

王志禄 赵永青 Joshua D. Liao 何津春 戴瑞君 石守兰 彭海平 李强

【摘要】 目的 探讨中国汉族急性冠脉综合征(ACS)患者尿酸与内皮型一氧化氮合酶(eNOS)基因多态性的关系。方法 采用聚合酶链反应/限制性片段长度多态性方法分析 58 例 ACS 患者(ACS 组)和 43 例对照组患者的 eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp 变异体。结果 与对照组比较,ACS 组 eNOS 基因 Glu/Glu、Glu/Asp、Asp/Asp 基因型频率差异无统计学意义(43.1%、36.2%、20.7%比 48.8%、34.9%、16.3%, $\chi^2=0.446$, $P=0.800$)。与 eNOS 基因 Glu²⁹⁸等位基因携带者比较,ACS 的危险性在 Asp/Asp 携带者中并不增高[相对比值比(OR)1.34,95%可信区间(CI)0.479~3.755, $P=0.575$]。eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp 变异体与 Duke 积分无显著性关系[Glu/Glu(48.33±19.61)分,Glu/Asp(38.19±15.12)分,Asp/Asp(46.73±19.90)分, $P=0.248$];但 Glu²⁹⁸→Asp 基因型与 ACS 组患者血清尿酸存在显著的关联[Glu/Glu(298.92±87.27) $\mu\text{mol/L}$,Glu/Asp(370.80±95.80) $\mu\text{mol/L}$,Asp/Asp(346.16±93.71) $\mu\text{mol/L}$, $P=0.017$]。结论 在中国汉族人群中,eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp 多态性与 ACS 患者不相关,而与 ACS 组患者血清尿酸存在显著的关联。

【关键词】 急性冠脉综合征; 一氧化氮; 内皮型一氧化氮合酶; 遗传; 尿酸; 基因表达

Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with level of uric acid in serum for acute coronary syndrome WANG Zhi-lu*, ZHAO Yong-qing, Joshua D. Liao[△], HE Jin-chun, DAI Rui-jun, SHI Shou-lan, PENG Hai-ping, LI Qiang. * Department of Cardiology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; [△] Department of Pathology, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA

【Abstract】 Objective To evaluate the association of elevation in serum uric acid with the development of coronary artery disease, and to determine the relationship between uric acid and Glu²⁹⁸→Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene in acute coronary syndrome (ACS) in the Chinese Han Nationality. **Methods** The Glu²⁹⁸→Asp variant of the eNOS gene was detected by polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism analysis in 58 patients with ACS and 43 healthy controls. The severity of ACS was expressed by the number of affected vessels and by the Duke scoring system. **Results** The frequencies of the eNOS Glu/Glu, Glu/Asp, and Asp/Asp genotypes in the ACS group were not significantly different from those of controls (43.1%, 36.2%, 20.7% vs. 48.8%, 34.9%, 16.3%, respectively; $\chi^2=0.446$, $P=0.800$). In comparison with subjects who had Glu²⁹⁸ allele in the eNOS gene, the risk of ACS was not increased among Asp/Asp carriers (odds ratio 1.34, 95% confidence interval 0.479 to 3.755, $P=0.575$). There was no significant association between the eNOS Glu²⁹⁸→Asp variant and the Duke score [(46.73±19.90) score for Asp/Asp vs. (48.33±19.61) score and (38.19±15.12) score for Glu/Glu and Glu/Asp, respectively, $P=0.248$], but there was a significant association between the eNOS Glu²⁹⁸→Asp variant and the serum uric acid level in ACS group [(298.92±87.27) $\mu\text{mol/L}$ for Glu/Glu vs. (380.80±95.80) $\mu\text{mol/L}$ and (346.16±93.71) $\mu\text{mol/L}$ for Glu/Asp and Asp/Asp, respectively, $P=0.017$]. **Conclusion** Glu²⁹⁸→Asp polymorphism of the eNOS gene appears to have no association with ACS in the Chinese Han Nationality, but a significant association between the eNOS Glu²⁹⁸→Asp variant and the serum uric acid level is found in patients with ACS.

【Key words】 acute coronary syndrome; nitric oxide; endothelial nitric oxide synthase; genetics; uric acid; gene expression

基金项目:国家“十五”重大科技(863)项目(2002DA711A08-21);甘肃省教育厅科研项目(043-03);河北省科学技术研究与发展指导计划(04276139)

作者单位:730000 兰州大学第一医院心内科(王志禄,李强),检验科(何津春),护理部(石守兰);河北省廊坊市卫生学校(赵永青,戴瑞君,彭海平);美国密执安 Wayne 州立大学病理系(Joshua D. Liao)

作者简介:王志禄(1962-),男(汉族),甘肃省人,副教授,副主任医师(E-mail:wangzhilu@medmail.com.cn)。

急性冠脉综合征(ACS)与血管内皮生成的许多调节因子有关,一氧化氮(NO)和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)在其发生发展过程中均起重要的作用。eNOS主要在血管内皮、血小板和心肌表达,其基因编码于人类染色体 7q35-q36 区,长约 21 kb,系单拷贝单倍体人类基因组,由 26 个外显子和 25 个内含子组成,编码含有 4 052 个 mRNA 核苷酸。现已

发现了 eNOS 基因的 5 个多态性位点,包括 3 个单个核苷酸多态性(SNPs),1 个变数串联重复多态性(VNTR)和 1 个双核苷酸重复多态性,其中只有位于 7 号外显子的第 894 位核苷酸转换(G→T)造成了氨基酸替换,使第 298 号氨基酸残基由谷氨酸(Glu)转变为天冬氨酸(Asp),即 Glu²⁹⁸→Asp,有研究表明,此变异体与冠状动脉(冠脉)痉挛、冠心病、急性心肌梗死的发生相关^[1-3]。本研究的主要目的是探讨中国汉族 ACS 患者与 eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp 多态性的关系,并就研究中发现的 ACS 患者血清尿酸水平与 eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp 多态性的关系进行分析,并讨论其可能的临床意义。

1 资料与方法

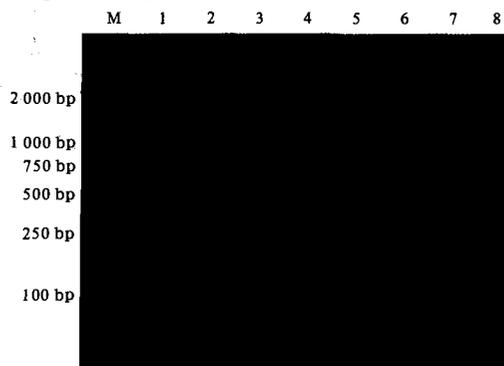
1.1 病例选择:选择 2003 年 5 月—2005 年 2 月兰州大学第一医院心内科住院的 58 例 ACS 患者为研究对象(ACS 组)。详细的纳入标准和补充条件均符合美国心脏病学会/美国心脏病协会(ACC/AHA)不稳定型心绞痛(UAP)、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)及 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的治疗指南^[4-5]。询问所有入选者的病史,采血以供分析 NOS 基因的基因型,并记录吸烟状态、高血压、糖尿病和冠心病家族史,测定空腹血糖、血清尿酸、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

选择同期住院的 43 例阵发性室上性心动过速,或经冠脉造影检查未见血管病变的胸部不适、且无其他心血管病史或骨外伤患者为对照组,记录的相关信息同研究对象,收集血样以供 DNA 分析。

入选者均为中国汉族人群,并经兰州大学第一医院伦理委员会批准,均签署知情同意书。

1.2 DNA 提取和基因型分析:取外周静脉血 2 ml,以乙二胺四乙酸二钾(K₂EDTA)3.6 mg 抗凝。使用上海生工生物工程技术有限公司提供的 UNIQ-10 柱式血液基因组抽提试剂盒,参照说明书提取 DNA。编码序列变异体系位于 7 号外显子,第 894 位核苷酸转换(G→T),使成熟的 eNOS 蛋白质第 298 位氨基酸残基由 Glu 转变为 Asp。应用聚合酶链反应(PCR)扩增 7 号外显子 eNOS 多态性的基因型。其引物序列:上游引物 5'-CAT GAG GCT CAG CCC CAG AAC-3',下游引物 5'-AGT CAA TCC CTT TGG TGC TCA C-3'(上海生工生物工程技术有限公司合成)。反应体系:PCR 反应试剂盒 SK2492,总体积 50 μl,模板 0.5 μl,上下游引物各 2 μl,dNTP 5 μl,10 倍缓冲液 2 μl,MgCl₂ 4 μl,

Taq 酶 0.5 μl,其余用水补齐。反应条件:94 °C 预变性 4 min,94 °C 变性 50 s,57 °C 退火 50 s,72 °C 延伸 1 min,循环 35 次,最后 72 °C、7 min。PCR 扩增产物片段长度为 206 bp,再加入限制性内切酶 Mbo I 37 °C 消化 16 h。酶切体系包括:取 PCR 产物 10 μl,再加酶 0.5 μl,10 倍缓冲液 2 μl,水 8 μl,总体积 20 μl。酶切产物经质量分数为 2% 的琼脂糖凝胶电泳分离,紫外灯观察仪下拍照。第 894 位核苷酸存在 T 等位基因时,206 bp 的 PCR 扩增产物被切割为 119 bp 和 87 bp 片段(图 1)。



M:Marker;1、3、5、6 泳道:Glu²⁹⁸纯合子基因型;

2、4 泳道:杂合子基因型;7、8 泳道:Asp²⁹⁸纯合子基因型

图 1 206 bp 的 PCR 产物经 Mbo I 限制性内切酶消化后检测到的 eNOS 基因外显子 7 双等位基因多态性

Figure 1 Bi-allelic polymorphism in exon 7 of eNOS gene detected by Mbo I restriction endonuclease digestion of the 206 bp PCR product

1.3 统计学分析:用 SPSS10.0 统计软件,ACS 组与对照组连续变量采用 Student's *t* 检验,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组非连续变量、基因型分布、等位基因频率和等 Hardy-Weinberg 平衡均采用 χ^2 分析, $P > 0.05$ 说明群体基因遗传平衡,数据来自同一蒙德尔群体。

2 结果

2.1 两组一般情况比较:ACS 的主要危险因素包括年龄、性别,吸烟、高血压、糖尿病、冠心病家族史,血清 TG、空腹血糖和尿酸等(表 1)。由于入选病例中糖尿病患者较少,故糖尿病史未能选入 ACS 患者的主要危险因素。冠心病患者也不了解既往是否有高尿酸血症病史,入院检查发现尿酸明显增高,因此,两组间高尿酸血症史无明显差异。鉴于基因型的研究并不受年龄和性别影响,故本研究所选择的对象可用来说明 ACS 组和对照组的区别。

2.2 eNOS 基因的 Glu²⁹⁸→Asp 多态性分布:两组患者的基因型分布均满足于 Hardy-Weinberg 平衡,其中 ACS 组 $\chi^2 = 3.27, P = 0.070 (> 0.05)$;对照

表 1 ACS 组与对照组临床特点比较

Table 1 Demographic and clinical characteristics of ACS cases and controls

组别	例数 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 例(%)	吸烟 〔例(%)〕	吸烟时间 ($\bar{x} \pm s$, 年)	高血压 〔例(%)〕	糖尿病 〔例(%)〕	高尿酸血症 〔例(%)〕	冠心病史 〔例(%)〕	高血压史 〔例(%)〕
ACS 组	58	61.59 ± 11.84*	47(81.00)	32(55.20)*	26.81 ± 12.21[32]	31(53.40)*	8(13.80)	4(6.90)	10(17.20)	7(12.10)
对照组	43	55.63 ± 10.72	20(46.50)	15(34.90)	24.29 ± 9.58[14]	14(32.60)	2(4.70)	0(0)	1(2.30)	2(4.70)

组别	例数 (例)	空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	尿酸 ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
ACS 组	58	6.64 ± 2.82[58]**	336.83 ± 97.08[56]**	4.65 ± 1.40[57]	2.08 ± 1.54[57]*	1.07 ± 0.23[58]	3.04 ± 1.26[55]
对照组	43	5.52 ± 2.09[42]	287.44 ± 88.30[37]	4.28 ± 1.18[40]	1.51 ± 1.10[41]	1.02 ± 0.21[41]	2.64 ± 0.97[41]

组别	例数 (例)	原发病(例)			冠脉造影〔例/例(%)〕			
		UAP	STMI	NSTMI	0支	1支	2支	3支
ACS 组	58	18	36	4	0/45(0)	18/45(40.00)	16/45(35.56)	11/45(24.44)
对照组	43	0	0	0	15/15(100.00)	0/15(0)	0/15(0)	0/15(0)

注:与对照组比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;中括号内为病例数
组 $\chi^2 = 2.07, P = 0.150 (> 0.05)$ 。eNOS 基因 7 号外
显子 Glu²⁹⁸→Asp 多态性与 ACS 患者并不存在关联
(表 2)。ACS 患者和对照组个体 Asp²⁹⁸纯合子的比
例分别为 20.7%和 16.3%($\chi^2 = 0.45, P = 0.800$)。
与 Glu²⁹⁸纯合子比较,ACS 患者相关的 Asp/Asp
基因型相对比值比(OR)为 1.44, $P = 0.415$ (表 3)。
因为 Glu/Asp 携带者并不增加 ACS 的危险
〔OR 为 0.82,95%可信区间(CI)0.260~2.560〕,故
以 Glu/Glu+Glu/Asp 作参照组计算 Asp/Asp 基
因型相关的 OR。与 Glu²⁹⁸纯合子和杂合子个体比
较,结果显示携带 Asp/Asp 基因型 ACS 患者的
OR 为 1.34(表 3)。多变量分析发现男性、吸烟、高
血压和糖尿病等既往史、冠心病家族史均为独立危
险因素,但 Asp/Asp 基因型并不是 ACS 的独立危
险因子(表 4)。

表 2 ACS 组与对照组 Glu²⁹⁸→Asp 多态性基因型
和等位基因频率

Table 2 Genotype frequencies of Glu²⁹⁸→Asp
polymorphism and allelic frequencies in
both ACS cases and controls

组别	基因型(例(%))			等位基因(例(%))			
	例数	Glu/Glu	Glu/Asp	Asp/Asp	例数	Glu	Asp
ACS 组	58	25(43.1)	21(36.2)	12(20.7)	116	71(61.2)	45(38.8)
对照组	43	21(48.8)	15(34.9)	7(16.3)	86	57(66.3)	29(33.7)

注:基因型: $\chi^2 = 0.446(2df), P = 0.800$;等位基因: $\chi^2 = 0.547(1df), P = 0.459$

表 3 Asp²⁹⁸变异体纯合子或杂合子个体 ACS 的 OR 值
Table 3 Odds ratio for ACS among individuals
heterozygous or homozygous for the Asp²⁹⁸ variant

基因型	参照组	OR(95%CI)	P 值
Asp/Asp	Glu/Glu	1.44(0.598~3.465)	0.415
Asp/Asp	Glu/Glu+Glu/Asp	1.34(0.479~3.755)	0.575

表 4 ACS 危险因素和 eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp
多态性相对危险性比较

Table 4 Relative risks of ACS by coronary
risk factors and by Glu²⁹⁸→Asp polymorphism of
the eNOS gene

危险因素	OR(95%CI)	P 值
男性	4.91(2.020~11.950)	<0.000 5
吸烟	2.55(1.120~5.790)	0.024
高血压和糖尿病等既往史	9.06(3.430~23.920)	<0.000 5
高血压既往史	7.08(2.590~19.350)	<0.000 5
冠心病家族史	8.75(1.080~71.240)	0.017
高血压家族史	2.87(0.570~14.570)	0.187
Asp/Asp 比 Glu/Glu+Glu/Asp 基因型	1.34(0.479~3.755)	0.575

2.3 eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp 多态性和 ACS 的严
重程度:对 ACS 的几个变量与 Glu²⁹⁸→Asp 基因型
关系的研究表明,基因型与血清尿酸存在显著的关
联($P = 0.017$,表 5)。值得注意的是,Glu/Asp 基
因型携带者的血清尿酸水平显著高于 Glu/Glu 基
因型携带者;但是我们并未发现经 Duke 积分系统评
价的冠脉狭窄程度与 eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp 变
异体之间的关联,同时年龄、性别、吸烟年数、血糖及脂
质与基因型无关。

3 讨论

本研究探讨了常见 eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp 多
态性与中国汉族人群 ACS 的存在及严重性间的关
系。尽管尚未确定该基因型与 ACS 患者相关,也不
能提供 Glu²⁹⁸→Asp 多态性与 ACS 冠脉严重程度
的相关证据,但我们却发现 eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp
多态性与 ACS 患者的血清尿酸水平显著相关,这种
增高的危险性主要限定于 Asp²⁹⁸变异体杂合子个
体。这一结论为 eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp 多态性与
ACS 患者血清尿酸的关系提供了证据。

表 5 58 例 ACS 患者 Glu²⁹⁸→Asp 基因型的临床特点Table 5 General and clinical characteristics of patients with ACS in each Glu²⁹⁸→Asp genotype

基因型	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	男性 [例(%)]	吸烟 [例(%)]	吸烟时间 ($\bar{x}\pm s$, 年)	高血压 [例(%)]	冠心病史 [例(%)]	Duke 积分 ($\bar{x}\pm s$, 分)
Glu/Glu	61.60±11.33[25]	25(80.0)	12(75)	26.08±12.89[12]	12(70.6)	6(85.7)	48.33±19.61[18]
Glu/Asp	59.57±13.31[21]	21(81.0)	13(65)	27.77±11.53[13]	12(92.3)	3(100.0)	38.19±15.12[16]
Asp/Asp	65.08±10.18[12]	12(83.3)	7(70)	26.29±14.02[7]	7(100.0)	1(100.0)	46.73±19.90[11]
P 值	0.445	0.971	0.810	0.938	0.121	0.730	0.248

基因型	空腹血糖 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	尿酸 ($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	TC ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	TG ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	HDL-C ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	LDL-C ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)
Glu/Glu	7.16±2.66[25]	298.92±87.27[25]	4.68±1.40[25]	2.23±1.46[25]	1.06±0.24[25]	3.12±1.19[24]
Glu/Asp	6.52±3.17[21]	370.80±95.80[19]	4.99±1.65[20]	2.06±1.87[20]	1.12±0.26[21]	3.39±1.51[19]
Asp/Asp	5.75±2.46[12]	346.16±93.71[12]	3.98±0.58[12]	1.78±1.09[12]	1.02±0.13[12]	2.32±0.52[12]
P 值	0.360	0.017	0.138	0.704	0.465	0.063

注:中括号内为病例数

3.1 eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp 多态性与 ACS 危险因素的关系:迄今为止,有许多关于 eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp 多态性与冠心病或心肌梗死的研究。然而,大多数研究的结果并不一致。其主要原因包括研究人群的受限、多态性的种族差异和复杂的环境因素影响等。此外,部分研究还存在设计方面的缺陷。英国和日本早期的研究均提示 Asp²⁹⁸纯合子为冠脉粥样硬化进展的重要危险因素^[1,3]。英国的研究选择了两个研究组,其中一个为冠心病组,入选者为冠脉造影阳性的患者,另一组为 STEMI,均为同一种族患者。尽管他们的研究得出了阳性结果,但冠心病组并不符合 Hardy - Weinberg 平衡,249 例急性心肌梗死患者中 45 例(18.1%)表现为 Asp/Asp 基因型。日本一项研究观察了 226 例急性心肌梗死患者与 357 例对照组个体,Asp/Asp 基因型仅见于 2.2% 的患者,且研究组也不符合 Hardy - Weinberg 平衡(急性心肌梗死组 $\chi^2=5.79, P=0.016$; 对照组 $\chi^2=3.22, P=0.072$)。意大利报道了 201 例冠脉造影检查至少 1 支血管狭窄 $\geq 50\%$ 的冠心病患者,表明 Asp/Asp 基因型是冠心病独立危险因素,同时研究组与对照组也不符合 Hardy - Weinberg 平衡的要求(冠心病组 $\chi^2=4.57, P=0.033$; 对照组 $\chi^2=4.07, P=0.044$)^[2]。本研究的 ACS 组和对照组的基因型频率与 Yamada 等^[6]结果一致,也都未能确定出 eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp 多态性与 ACS 相关。

3.2 eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp 多态性与尿酸的关系:20 世纪 50 年代以来的流行病学研究表明,血清尿酸水平与心血管疾病呈正相关^[7-12]。但检测血清尿酸并不能预测冠心病^[13]。Weaver 等^[14]报道,韩国含铅工人血清尿酸水平与 eNOS 基因型相关,且经

校正年龄、性别、血清肌酐、收缩压和血铅,研究人群的 eNOS 基因 Asp 等位基因携带者平均尿酸水平低于 Glu/Glu 基因型携带者($\beta=-0.1913, \beta_r=0.0932, P=0.04$)。本研究发现 ACS 患者 eNOS 3 种基因型之间血清尿酸水平差异存在统计学意义,但 Asp 等位基因携带者的平均尿酸水平却明显高于 Glu/Glu 基因型携带者。

总之,本研究表明,eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp 多态性与 ACS 患者无关,而 ACS 患者的 Asp 等位基因与血清尿酸水平相关。提示 eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp 多态性可能参与了 ACS 的发生发展过程。因此有必要进一步加强对 ACS 患者血清尿酸与 eNOS 基因 Glu²⁹⁸→Asp 多态性关系的研究。

志谢 兰州大学公共卫生学院丁建生教授对本研究数据的统计帮助

参考文献:

- Hingorani A D, Liang C F, Fatibene J, et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu²⁹⁸→Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK[J]. Circulation, 1999, 100(14): 1515 - 1520.
- Colombo M G, Andreassi M G, Paradossi U, et al. Evidence for association of a common variant of the endothelial nitric oxide synthase gene (Glu²⁹⁸→Asp polymorphism) to the presence, extent, and severity of coronary artery disease[J]. Heart, 2002, 87(6): 525 - 528.
- Hibi K, Ishigami T, Tamura K, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction[J]. Hypertension, 1998, 32(3): 521 - 526.
- Braunwald E, Antman E M, Beasley J W, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non - ST - segment elevation myocardial infarction; a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina)[J]. J Am Cardiol, 2000, 36(3): 970 - 1062.

- 5 Antman E M, Anbe D T, Armstrong P W, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST - elevation myocardial infarction - executive summary; a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction)[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(3):671 - 719.
- 6 Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes [J]. N Engl J Med, 2002, 347(24):1916 - 1923.
- 7 Gertler M M, Garn S M, Levine S A. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease[J]. Ann Intern Med, 1951, 34(6):1421 - 1431.
- 8 Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension; the PIUMA study[J]. Hypertension, 2000, 36(6): 1072 - 1078.
- 9 Fang J, Alderman M H. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow - up study, 1971 - 1992, national health and nutrition examination survey [J]. JAMA, 2000, 283(18):2404 - 2410.
- 10 Liese A D, Hense H W, Lowel H, et al. Association of serum uric acid with all - cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA augsburg cohort, world health organization monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases [J]. Epidemiology, 1999, 10(4): 391 - 397.
- 11 Brand F N, McGee D L, Kannel W B, et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease; the framingham study[J]. Am J Epidemiol, 1985, 121(1):11 - 18.
- 12 Wannamethee S G, Shaper A G, Whincup P H. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events[J]. Heart, 1997, 78(2):147 - 153.
- 13 Wheeler J G, Juzwishin K D, Eiriksdottir G, et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9 458 incident cases and 155 084 controls; prospective study and meta - analysis[J]. PLoS Med, 2005, 2(3):e76.
- 14 Weaver V M, Schwartz B S, Jaar B G, et al. Associations of uric acid with polymorphisms in the δ - aminolevulinic acid dehydratase, vitamin D receptor, and nitric oxide synthase genes in Korean lead workers [J]. Environ Health Perspect, 2005, 113(11):1509 - 1515.

(收稿日期:2007-01-06 修回日期:2007-09-14)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

耐甲氧苄青霉素金黄色葡萄球菌引起的肺炎及脓毒症动物模型

耐甲氧苄青霉素金黄色葡萄球菌(MRSA)是肺炎及脓毒症常见的致病因素。为了研究和评价肺炎及脓毒症新的治疗方法,美国学者建立了一种标准化和可复制的MRSA诱发肺炎及脓毒症大动物模型。实验动物采用羊,将其随机分为对照组($n=6$)、吸入损伤+MRSA组($n=6$)、单纯吸入损伤组($n=6$)3组。动物在麻醉状态下施行气管造口术,先吸入棉织物燃烧产生的烟雾,然后通过支气管镜滴入MRSA诱导损伤。伤后前3h完全性机械通气给予纯氧,此后根据血气分析结果调整氧浓度。伤后早期输入乳酸林格液($2\text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$),后期按血细胞比容调整补液量。动物伤后3h即出现血压下降、心率增快、心排量增加、左心房压力增高、全身血管阻力指数降低、左心室每搏做功指数下降、肺功能障碍等脓毒症和多器官功能衰竭表现。与对照组比较,吸入损伤+MRSA组肺组织含水量、髓过氧化物酶活性和细胞因子含量明显增高,肺组织含水量增多、血浆蛋白减少、胶体渗透压降低、肺微血管压升高都表明微血管通透性增加,同时血浆中亚硝酸盐/硝酸盐及肺组织中一氧化氮含量增加。单纯吸入损伤组上述变化不明显。研究者认为,此模型更为理想地模拟了人类脓毒症发生发展的动态过程,可用于评价肺炎及脓毒症新的治疗方法的研究。

吴静,编译自《Shock》,2007-09-20(电子版);胡森,审校

游离的GC球蛋白是一种快速检测急性肝功能衰竭和肝硬化的生物标记物

GC球蛋白在肝脏合成,其主要作用是结合循环中的肌动蛋白,减弱血管内小血栓形成,起细胞外肌动蛋白“清道夫”的作用。血浆中GC球蛋白水平降低与急性肝功能衰竭(ALF)时肝脏合成量的减少相关。迄今临床还没有一种可靠的检测游离GC球蛋白(Af-Gc)的方法。最近英国学者报告了一种建立灵敏、快速检测Af-Gc的方法。他们对61例ALF和91例肝硬化患者(其中40例伴有肝外器官功能障碍)进行了检测,研究Af-Gc水平与肝功能障碍、肝外器官功能障碍以及弥散性血管内凝血(DIC)指标的关系。结果显示,Af-Gc水平降低可反映两组患者肝功能障碍和肝外器官功能障碍的情况,通过Af-Gc含量的多少可以预测患者的预后;其中10%的ALF患者Af-Gc值最低,28%伴有肝外器官功能障碍和44%单纯肝功能障碍的肝硬化患者Af-Gc值也显著降低;两组都与DIC的指标有关,在肝硬化组尤为显著。从而支持器官功能障碍病程进展过程中Af-Gc含量减少的研究假设,即Af-Gc减少很可能是由于肝脏合成减少及外周清除细胞外肌动蛋白而耗竭过多所造成的。研究者认为,与采用急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分一样,Af-Gc能作为独立判断发生肝硬化和乙酰氨基酚引起的ALF患者不良预后及病死率的预测指标。

杜颖,编译自《Liver Transpl》,2007,31(9):1254 - 1261;胡森,审校