

# CTLA-4 基因 49 位点 A/G 多态性与原发性胆汁性肝硬化的 Meta 分析

陈颖, 幕月晶, 熊继红, 温冬梅, 张汉奎, 张秀明<sup>△</sup> (广东省中山市中山大学附属中山医院 临床检验医学中心 528403)

**【摘要】目的** 采用 Meta 分析系统评价细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4) 基因外显子上 49 位点 A/G 多态性与原发性胆汁性肝硬化的关联性。**方法** 计算机检索 Pubmed、EMBASE、Medline、中国期刊全文数据库、万方等中英文数据库, 获取 CTLA-4 基因 49 位点 A/G 多态性与原发性胆汁性肝硬化易感性的独立患者-对照研究。以原发性胆汁性肝硬化组与对照人群基因型分布的 OR 值为效应指标, 采用固定或随机效应模型进行合并分析, 并进行偏倚评估。应用 RevMan5.0 软件进行统计学处理。**结果** 共纳入文献 7 篇, 累计原发性胆汁性肝硬化组 1 106 例, 健康对照组 2 243 例。Meta 分析结果表明, 总研究原发性胆汁性肝硬化人群 CTLA-4 基因 49 G 等位基因 OR 值为 1.21, 95%CI 为 1.07~1.34, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 基因 G/G 的 OR 值为 1.30, 95%CI 为 1.01~1.65, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 基因 A/A 的 OR 值为 0.82, 95%CI 为 0.71~0.95, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。分层分析显示, 亚洲原发性胆汁性肝硬化人群 CTLA-4 基因 49 G 等位基因 OR 值为 1.67, 95%CI 为 1.20~2.32, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 基因 G/G 的 OR 值为 2.00, 95%CI 为 1.22~3.29, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 基因 A/A 的 OR 值为 0.51, 95%CI 为 0.25~1.06, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。西方原发性胆汁性肝硬化人群 CTLA-4 基因 49 G 等位基因 OR 值为 1.18, 95%CI 为 1.07~1.32, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 基因 G/G 的 OR 值为 1.23, 95%CI 为 0.96~1.54, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 基因 A/A 的 OR 值为 0.83, 95%CI 为 0.70~0.97, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。经 Begg's 检验所纳入研究未发现偏倚。**结论** CTLA-4 基因 49 位点 A/G 多态性等位基因与原发性胆汁性肝硬化人群易感性相关, CTLA-4 基因 49 位点 G 等位基因与原发性胆汁性肝硬化人群易感性高于 CTLA-4 基因 49 位点 A 等位基因。

**【关键词】** 原发性胆汁性肝硬化; 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4; 多态性; 基因; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.07.003 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)07-0774-03

**Meta analysis on +49A/G polymorphism of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene in primary biliary cirrhosis** CHEN Ying, MU Yue-jing, XIONG Ji-hong, WEN Dong-mei, ZHANG Han-kui, ZHANG Xiu-ming (Clinical Laboratory Medicine Center, Affiliated Zhongshan Hospital, Zhongshan University, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

**【Abstract】Objective** To assess the association of +49A/G polymorphism of cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) gene with primary biliary cirrhosis (PBC) by meta analysis. **Methods** Pubmed, EMBASE, Medline, Chinese biomedicine disc and WanFang database were searched by using the following keywords: G polymorphism of cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene and primary biliary cirrhosis susceptibility for independent patients and the case-control studies. The odds ratio (OR) was calculated to evaluate the genotypes of PBC and control. The fixed or random effect models were selected for pooled odds ratio calculation. All data analyses were conducted with RevMan5.0 software. **Results** A total of seven case-control studies involving 1106 PBC patients and 2243 controls were analyzed in the study. For overall PBC, OR of G allele was 1.21 (95% CI 1.07–1.34),  $P<0.05$ ; OR G/G homozygosity was 1.30 (95% CI 1.01–1.65),  $P<0.05$ ; OR A/A homozygosity was 0.82 (95% CI 0.71–0.95),  $P<0.05$ . For Asian PBC, OR of G allele was 1.67 (95% CI 1.20–2.32),  $P<0.05$ ; OR G/G homozygosity was 2.0 (95% CI 1.22–3.29),  $P<0.05$ ; OR A/A homozygosity was 0.51 (95% CI 0.25–1.06),  $P>0.05$ . For east populations subgroup PBC, OR of G allele was 1.18 (95% CI 1.07–1.32),  $P<0.05$ ; OR G/G homozygosity was 1.23, (95% CI 0.96–1.54),  $P>0.05$ ; OR A/A homozygosity was 0.83 (95% CI 0.70–0.97),  $P>0.05$ . Begg's test revealed no significant bias. **Conclusion** CTLA-4 gene +49A/G polymorphisms may be associated with the susceptibility to PBC. Especially, while G/G genotype may be associated with the susceptibility to PBC than A/A genotype.

**【Key words】** primary biliary cirrhosis; cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; single nucleotide polymorphism; gene; meta analysis

原发性胆汁性肝硬化 (PBC) 的病因和确切发病机制至今尚不完全清楚, 阐明其遗传机制, 寻找相关基因, 对探索 PBC 发生的病理、生理机制具有重要的意义<sup>[1]</sup>。PBC 的发病有家族倾向性, 几乎比其他任何自身免疫性疾病都具有更高的亲属

发病风险, 患者直系亲属患 PBC 的风险为一般人群的 50~100 倍, 同卵双生双胞胎共同发病的概率可高达 63%<sup>[2]</sup>。国内外研究与 PBC 相关基因联系比较多的位置在染色体 6p21.3 和 2q, 对于 PBC 易感性与各种基因多态性之间相关性的研究较

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: 0760zhangxiuming@163.com。

多,如细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)、人类白细胞抗原(HLA)、DRBI \* 08、LYP、IL-1RN、IL-6-174GG 等。其中 CTLA-4 是一种负调节蛋白,在 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞激活中起至关重要的作用,其基因多态性与多种自身免疫性疾病相关<sup>[3]</sup>。Fan 等<sup>[4]</sup>发现,CTLA-4 基因外显子 49A/G 多态性在 PBC 及健康对照组间有显著的伴随关系,并且 G 等位基因与健康对照组相比显著升高,认为 CTLA-4 基因多态性与中国人群 PBC 易感性相关。近年来,国内外对 CTLA-4 基因外显子 49 A/G 位点与 PBC 的相关性研究已成为 PBC 发病候选基因的热点之一。为了进一步分析 CTLA-4 基因 49 A/G 位点多态性与 PBC 发病风险的相关性,选取已在国内外公开发表的文献进行 Meta 分析,综合评价两者之间的关联,以阐明两者之间的关系,为 PBC 的早期防治提供数据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 联合 Pubmed、EMBASE、Medline、中国期刊全文数据库、万方等中英文数据库,以中文关键词“自身免疫性肝病、PBC、CTLA-4 基因 49 A/G 位点、基因多态性”为检索词在中文期刊文献上以题名、摘要和关键词进行检索;并手工检索相关杂志、会议论文集、学位论文汇编、科技报告等。以“autoimmune hepatitis、primary biliary cirrhosis、cytotoxic T-lymphocyte-4、single nucleotide polymorphism”等英文关键词进行外文文献检索,并辅以文献追溯法查找相关文献。最后检索时间为 2011 年 10 月 15 日。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)研究类型为 CTLA-4 基因 49 A/G 位点多态性与 PBC 易感性关系的独立患者对照研究。(2)各文献研究假设及研究方法相似;诊断 PBC 标准均符合 2000 年美国肝病学会的指导建议<sup>[5]</sup>。(3)先后发表的同一系列研究的文献,取最终发表的、资料最完整的文献;入选原始数据提供各组患者数及充足的资料,能直接或间接提供统计指标优势比 OR 及 95% 置信区间(CI)。(5)不包括特殊职业人

群的研究资料。  
排除标准:(1)重复发表的低质量文献;报告数据不完整,无法提取相关数据。(2)Meta 分析类文献、综述类文献、患者报告类文献及样本数太少的文献。(3)无健康对照组及健康对照组不符合遗传学 H-W 实验方法,所用引物、限制性内切酶等设计不合理。

1.3 数据提取 对于初步纳入的文章,均按照作者、发表年月、实验人群的来源、健康对照的来源,以及 PBC 组和健康对照组各基因型携带者的数量进行整理。由两位研究者独立阅读文题、摘要,排除明显不符合纳入标准的试验后,对可能符合纳入标准的试验进一步阅读全文,以最终确定是否入选,同时交叉核对。质量评价的项目包括研究基线相似性、患者纳入、分组方法及混杂因素控制等。

1.4 统计学处理 按 Meta 分析的要求整理数据,建立数据库,并核校数据。所有数据的统计分析采用 Cochrane 协作网提供的软件 RevMan 5.0 进行。采用  $\chi^2$  检验对纳入的文献进行齐性检验(以  $P<0.05$  为检验水准),若研究结果的效应量无明显差异时,采用固定效应模型进行 Meta 分析,否则采用随机效应模型进行 Meta 分析。采用 OR 及其 95%CI 作为效应量表示结果。以纳入 Meta 分析的各独立研究 OR 为横坐标,以 s 为纵坐标绘制漏斗图,通过观察其对称性,评价发表偏倚。异质性检验采用 Q 检验。

2 结果

2.1 文献检索结果 计算机检索 Pubmed、EMBASE、Medline、中国期刊全文数据库、万方等中英文数据,获得文献共计 127 篇。剔除其中的 117 篇文献综述及非基因多态性研究,2 篇重复数据,另有 1 篇基因型不符合 H-W 检验平衡定律( $P=0.0003$ ),最终纳入统计 7 篇文献,其中 5 篇研究西方人群,2 篇研究亚洲人群。纳入研究均符合 H-W 遗传定律,7 篇文献研究原始资料见表 1。

表 1 Meta 分析中所引用文献资料基本情况

| 研究者                          | 发表年份(年) | 样本例数             | 地区  | G 等位基因频率 A:G                                | 等位基因频率 A/A;A/G;G/G                                       |
|------------------------------|---------|------------------|-----|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Bittencourt 等 <sup>[6]</sup> | 2003    | P 50<br>C 67     | 巴西  | P 69(69%);31 (31%)<br>C 88(66%);46 (34%)    | P 23(46%);23(46%);4(8%)<br>C 29(43%);30(45%);8(12%)      |
| Fan 等 <sup>[4]</sup>         | 2004    | P 77<br>C 160    | 中国  | P 220(55%);180(45%)<br>C 278(70%);122 (30%) | P 57(28%);106(53%);37(19%)<br>C 99(50%);80(40%);21 (10%) |
| Kanno1 等 <sup>[7]</sup>      | 2006    | P 45<br>C 70     | 日本  | P 46(30%);108 (70%)<br>C 139(43%);181(57%)  | P 6(8%);34(44%);37(48%)<br>C 23(14%);93(58%);44 (28%)    |
| Donaldson 等 <sup>[8]</sup>   | 2007    | P 243<br>C 291   | 意大利 | P 280(58%);206(42%)<br>C 354(61%);230(39%)  | P 5(12%);20(44%);20(44%)<br>C 14(19%);33(45%);26 (36%)   |
| Schott 等 <sup>[9]</sup>      | 2007    | P 180<br>C 202   | 德国  | P 109(75%);37 (25%)<br>C 143(72%);55 (28%)  | P 40(55%);29(40%);4 (5%)<br>C 54(55%);35(35%);10(10%)    |
| Juran 等 <sup>[10]</sup>      | 2008    | P 351<br>C 205   | 美国  | P 206(57%);154(43%)<br>C 243(60%);161(40%)  | P 58(32%);90(50);32(18%)<br>C 78(39%);87(43%);37(18%)    |
| Walker 等 <sup>[11]</sup>     | 2009    | P 481<br>C 1 248 | 加拿大 | P 423(60%);279(40%)<br>C 257(63%);153(37%)  | P 131(37%);161(46%);59(17%)<br>C 79(39%);99(48%);27(13%) |

注:P 代表 PBC 人群;C 代表健康对照。

2.2 Meta 分析结果 异质性检验提示所有研究不存在异质性,采用固定效应模型进行数据合并。纳入总研究 PBC 人群

CTLA-4 基因外显子上 49G 位点 OR 值为 1.21,95%CI 为 1.07~1.34,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),无显著异质性(Q

值为 8.6,  $P > 0.05$ ); CTLA-4 基因外显子上 49 G/G 等位基因 OR 值为 1.30, 95%CI 为 1.01~1.65, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 无显著异质性 ( $Q$  值为 11.1,  $P > 0.05$ ); CTLA-4 基因外显子上 49A/A 等位基因 OR 值为 0.82, 95%CI 为 0.71~0.95, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 无显著异质性 ( $Q$  值为 3.85,  $P > 0.05$ )。根据研究人群进行分层分析结果显示, 亚洲 PBC 人群 CTLA-4 基因外显子上 49/G 等位基因 OR 值为 1.67, 95%CI 为 1.20~2.32, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 无显著异质性 ( $Q$  值为 0.43,  $P > 0.05$ ); CTLA-4 基因外显子上 49 G/G 等位基因 OR 值为 2.00, 95%CI 为 1.22~3.29, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 无显著异质性 ( $Q$  值为 0.01,  $P > 0.05$ ); CTLA-4 基因外显子上 49A/A 等位基因 OR 值为 0.51, 95%CI 为 0.25~1.06, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 无显著异质性 ( $Q$  值为 0.004,  $P > 0.05$ )。在西方 PBC 人群方面, CTLA-4 基因外显子上 49 G 等位基因 OR 值为 1.18, 95%CI 为 1.07~1.32, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 无显著异质性 ( $Q$  值为 2.92,  $P > 0.05$ ); CTLA-4 基因外显子上 49 G/G 等位基因 OR 值为 1.23, 95%CI 为 0.96~1.54, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 无显著异质性 ( $Q$  值为 5.18,  $P > 0.05$ ); CTLA-4 基因外显子上 49A/A 等位基因 OR 值为 0.83, 95%CI 为 0.70~0.97, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 无显著异质性 ( $Q$  值为 0.01,  $P > 0.05$ )。

**2.3 发生偏倚评估** 结果显示图形基本对称, 绝大部分点都在 95%可信区间,  $P > 0.05$ , 故不能认为有显著发生偏倚。

### 3 讨 论

PBC 在全球范围内都有发生, 尤其在北美国家 40 岁以上妇女发病率呈逐年增多的趋势; 在我国, 近年来随着诊断技术的进步, 从文献报道和来院就医的 PBC 患者数量, PBC 发病率有增多的趋势。目前国内外对 PBC 尚无特效的治疗方法, 对早中期患者通常认为熊去氧胆酸 (UDCA) 仍为其最有效的治疗方法。然而, UDCA 不能阻断疾病进程, PBC 发展到后期只能通过肝移植来解决, 且肝移植后复发率很高。早期研究发现与抗线粒体抗体 (AMA) 有关, 而引起 PBC 的直接原因至今仍不清楚。CTLA-4 基因位于染色体 6p21.3 和 2q, 主要表达于活化 T 淋巴细胞表面, 与其共刺激分子 CD28 竞争和抗原提呈细胞 (APC) 表面的 B7-1/B7-2 分子相互作用, 影响外周血 T 淋巴细胞的诱导反应、维持及终止。既往研究表明, CTLA-4 通过调节 T 淋巴细胞从而在维持外周自身耐受中起作用, 已证实与系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎及干燥综合征等自身免疫性疾病密切相关<sup>[3]</sup>。另外, CTLA-4 基因缺失的小鼠患致死性自身反应性淋巴增多症, 表明 CTLA-4 作为 T 淋巴细胞激活的负调节因子, 对于维持内环境稳定非常重要。研究表明, PBC 患者特异性自身反应性 T 淋巴细胞与 CTLA-4 分子共刺激异常免疫, 造成外周血 T 淋巴细胞反应不能终止, 这可能是 PBC 免疫致病机制之一, 提示 CTLA-4 等位基因可能以隐性作用方式与 PBC 发病风险增高相关<sup>[6]</sup>。但对不同种族、不同国家和地区、不同年龄人群研究的结果大相径庭, 争议不断, 因此至今 PBC 的发病与 CTLA-4 基因外显子 49A/G 多态性多态性是否存在确切的相关性, 结论尚不一致。

本研究结果显示, 在全球范围内, PBC 患者 CTLA-4 基因外显子 49 位点上携带 G 等位基因的个体具有更高抗线粒体阳性概率, 其频率明显高于健康对照组, 推测可能和自身抗体及自身反应性 T 淋巴细胞主要针对丙酮酸脱氢酶复合体相

关; 再者, 基因型 GG 和 GA 在全球范围内相对于基因型 AA, 是 PBC 患者的遗传易感基因型。去除权重最大文献后, 结论仍显示携带 G 等位基因型与 PBC 遗传易感性相关, 表明本研究结果稳定, 可信度比较高。由于 PBC 患者受多因素作用, 仅从宿主方面研究尚不全面, 还需结合饮食、生活习惯等综合分析。漏斗图显示左右对称, 提示文献不存在发表性偏倚。

在分析疾病与特定基因相关性时, 由于受不同种族、遗传背景和环境因素的影响, 结果常常不一致, 因此本研究同时进行按人种分层, 亚洲人 CTLA-4 基因外显子 G 等位基因及 G/G 基因型与 PBC 遗传易感性相关, 携带 G 等位基因的个体比不携带该基因的个体罹患 PBC 危险性高, 而 CTLA-4 基因外显子 A/A 等位基因与亚洲 PBC 人群无相关性。西方人群 CTLA-4 基因外显子 A/A 等位基因及 G/G 等位基因与 PBC 遗传无易感相关性, 而 CTLA-4 基因外显子 G 等位基因与西方 PBC 人群具有易感相关性。如此结果印证了确实存在物种遗传不平衡模式, 可能与纳入研究的亚洲人偏少有关。由于纳入文献中没有明确人群的民族分布, 及 PBC 中合并其他自身免疫性疾病患者数等信息, 故未对其进行 Meta 分层分析, 相关研究还需要进一步探讨。

需要指出的是, Meta 分析是一种观察性的研究, 在设计、资料收集、统计分析过程中必然存在人为偏倚, 其中发表偏倚是影响 Meta 分析结果真实性的主要因素。因此, 本研究的结论尚需要更多设计严格的高质量临床研究加以证实。

### 参考文献

- [1] Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis[J]. N Engl J Med, 2005, 353(12): 1261-1273.
- [2] Gershwin ME, Mackay IR. The causes of primary biliary cirrhosis: convenient and inconvenient truths[J]. Hepatology, 2008, 47(2): 737-745.
- [3] Scalapino KJ, Daikh DI. CTLA-4: a key regulatory point in the control of autoimmune disease[J]. Immunol Rev, 2008, 223(1): 143-155.
- [4] Fan LY, Tu XQ, Cheng QB, et al. Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 gene polymorphisms confer susceptibility to primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis in Chinese population[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(20): 3056-3059.
- [5] Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines[J]. Hepatology, 2000, 31(4): 1005-1013.
- [6] Bittencourt PL, Palácios SA, Farias AQ, et al. Analysis of major histocompatibility complex and CTLA-4 alleles in Brazilian patients with primary biliary cirrhosis[J]. Gastroenterol Hepatol, 2003, 18(9): 1061-1066.
- [7] Kanno Y, Rai T, Monoe K, et al. Possible association of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 genetic polymorphism with liver damage of primary biliary cirrhosis in Japan[J]. Fukushima J Med Sci, 2006, 52(2): 79-85.
- [8] Donaldson P, Veeramani S, Baragiotta A, et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 single nucleotide polymorphisms and haplotypes in primary(下转第 778 页)

表 1 高血压组和健康对照组的一般情况比较(̄x±s)

| 组别    | 例数  | 年龄(岁)      | TG(mmol/L) | TC(mmol/L) | HDL(mmol/L) | LDL(mmol/L) | FPG(mmol/L) |
|-------|-----|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| 高血压组  | 268 | 71.32±5.81 | 1.20±0.37  | 4.55±0.87  | 1.36±0.21   | 3.12±0.67   | 5.32±0.70   |
| 健康对照组 | 243 | 70.59±6.20 | 1.09±0.29  | 4.14±0.82  | 1.27±0.18   | 3.01±0.59   | 5.05±0.66   |

2.2 高血压组和健康对照组的其他参数比较 Fins、HOMA-IR 和 HbA1c 在 2 组中差异均有统计学意义(P<0.05),见表 2。

表 2 高血压组和健康对照组的其他参数比较(̄x±s)

| 组别    | n   | Fins(μU/mL) | HOMA-IR   | HbA1c(%)  |
|-------|-----|-------------|-----------|-----------|
| 高血压组  | 268 | 8.24±4.55   | 1.95±0.67 | 6.92±1.83 |
| 健康对照组 | 243 | 6.74±3.98   | 1.51±0.45 | 5.07±0.81 |

2.3 高血压组间的 HbA1c 水平比较 I 级高血压组的 HbA1c 为 6.43%±1.55%, II 级高血压组为 6.95%±1.67%, III 级高血压组为 7.32%±1.76%, 组间差异有统计学意义(P<0.05)。

3 讨 论

HbA1c 的检测已经广泛应用于临床,其检测方法简便、可靠,已经逐步进入常规体检项目。血红蛋白 13 链 N 末端缬氨酸的氨基与葡萄糖的羰基缩合形成不稳定的 Shifts 碱,继而通过 Amadori 转位,分子重排形成稳定的酮胺即糖化血红蛋白。原发性高血压和糖尿病具有共同的发病基础,同为胰岛素抵抗综合征的重要组成部分。胰岛素抵抗已被证实是心血管疾病的重要危险因素,在非糖尿病的代谢综合征患者中也和多种心血管疾病相关,与原发性高血压有密切的关系,而胰岛素指数可以用来评价胰岛素抵抗的程度[4]。目前已经证实胰岛素敏感性的降低可引起 HbA1c 水平的升高,继而通过一系列途径引发心血管损害。HbA1c 水平的升高还会引起动脉中层增厚、血管内皮细胞功能损伤、动脉顺应性减退、心肌肥厚等多种心血管损害。本实验组中高血压组胰岛素水平显著高于健康对照组,证实了高血压患者中存在胰岛素抵抗的情况。

本资料结果显示,高血压组 HbA1c 水平明显高于健康对照组,提示 HbA1c 与原发性高血压存在一定的关系。HbA1c 以及其最终形成的糖基化终产物与其受体结合后,激活信号转导通路,导致多种蛋白基因及表达的改变,对血管壁产生作用[5],诱导平滑肌细胞迁移和增殖[6],刺激泡沫细胞的产生,促进糖基化胶原蛋白的交联,抑制胆固醇的逆转运等途径,促进动脉粥样硬化的发生,导致动脉壁结构的改变[7]。同时观察到,高血压组胰岛素指数高于健康对照组,也可证实胰岛素敏感性的降低可引起 HbA1c 水平升高,继而通过一系列途径引起心血管损害,与原发性高血压有密切关系。有研究显示

HbA1c 可以减少一氧化氮(NO)的产生和释放[8],并增加蛋白激酶 C 和血栓素 A2 的水平,使 NO 依赖的环磷酸鸟苷减少,致使血管舒张功能障碍,动脉顺应性减退。

因此,本研究结果提示 HbA1c 与原发性高血压患者有密切关系,应高度重视原发性高血压患者 HbA1c 水平的监控,尽量减少患者可能带来的糖负荷。

参考文献

[1] Dilley J, Ganesan A, Deepa R, et al. Association of A1C with cardiovascular disease and metabolic syndrome in Asian Indians with normal glucose tolerance[J]. Diabet es Care, 2007, 30(6):1527-1532.

[2] García-Puig J, Ruilope LM, Luque M, et al. Glucose metabolism in patients with essential hypertension[J]. Am J Med, 2006, 119(4):318-326.

[3] Panteleimon A, Sarafidi S, George L, et al. Antihypertensive therapy and the Risk of New-Onset Diabetes[J]. J Diabetes Care, 2006, 29(5):1167-1169.

[4] 陈岭, 邓宏勇, 顾敏晔, 等. 高血压人群胰岛素抵抗相关因素分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2011, 36(5):477-479.

[5] Basta G, Schmidt AM, de-Caterina R, et al. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes[J]. Cardiovasc Res, 2004, 63(4):582-592.

[6] 李慧萍, 安玉英, 沙拉买提. 糖化血红蛋白对糖尿病诊断及监测的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(16):1730-1731.

[7] Marfella R, Di Filippo C, Baldi A, et al. The vascular smooth muscle cells apoptosis in asymptomatic diabetic carotid plaques; role of glycemic control[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(10):2118-2120.

[8] Wautier JL, Schmidt AM. Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction[J]. Circ Res, 2004, 95(3):233-238.

(收稿日期:2011-10-17)

(上接第 776 页)

biliary cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(6):755-760.

[9] Schott E, Witt H, Pascu M, et al. Association of CTLA4 single nucleotide polymorphisms with viral but not autoimmune liver disease[J]. Gastroenterol Hepatol, 2007, 19(11):947-951.

[10] Juran BD, Atkinson EJ, Schlicht EM, et al. Interacting alleles of the coinhibitory immunoreceptor genes cytotoxic

T-lymphocyte antigen 4 and programmed cell-death 1 in risk and features of primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2008, 47(2):563-570.

[11] Walker EJ, Hirschöeld GM, Xu C, et al. CTLA4/ICOS gene variants and haplotypes are associated with rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis in the Canadian population[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(4):931-937.

(收稿日期:2011-11-22)