

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.02.004

## 边疆少数民族彝族人群 rs1333049 单核苷酸多态性与冠心病的联系\*

刘 斌<sup>1</sup>, 张 敏<sup>1</sup>, 李显刚<sup>1</sup>, 林仁华<sup>1</sup>, 杨 洁<sup>1</sup>, 张 亮<sup>1</sup>, 何 跃<sup>2</sup>, 王显昆<sup>1</sup>, 潘娅楠<sup>1</sup>

昆明医科大学第五附属医院/红河州滇南中心医院:1. 心血管内科;2. 医学检验科, 云南个旧 661000

**摘要:**目的 探讨边疆少数民族地区世居彝族人群染色体 9p21 上 rs1333049 单核苷酸多态性(SNP)与冠心病的联系。方法 采用病例对照研究,随机选取红河哈尼族彝族自治州各县市 2018 年 4 月至 2020 年 12 月在昆明医科大学第五附属医院住院的 120 例年龄 $>18$  岁,3 代以内均居住在边疆本地的世居彝族人群作为研究对象,平均年龄(56.83 $\pm$ 10.29)岁,根据临床资料、冠状动脉造影及相关辅助检查分为冠心病组和对照组,每组各 60 例。收集个人资料及相关辅助检查指标,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 rs1333049 SNP 并分析基因型。结果 冠心病组和对照组人群平均年龄分别为(58.62 $\pm$ 9.05)岁、(55.05 $\pm$ 11.19)岁;男性占比分别为 58.3%、50.0%;冠心病组和对照组高血压、糖尿病、吸烟、饮酒、空腹血糖(FBG)比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );不同性别、不同年龄( $\leq 45$  岁、 $>45\sim 65$  岁、 $>65$  岁)人群 rs1333049 基因型(CC、CG、GG)频率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );冠心病组 rs1333049 的 CG 基因型频率(58.3%)高于对照组(36.7%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,校正了高血压、糖尿病、吸烟、饮酒后,年龄( $OR=1.054, 95\%CI: 1.009\sim 1.101$ )、FBG( $OR=1.741, 95\%CI: 1.156\sim 2.623$ )、rs1333049 的 CG 基因型( $OR=4.160, 95\%CI: 1.399\sim 12.370$ )为彝族冠心病的影响因素( $P<0.05$ );年龄 $>61.5$  岁,FBG $>6.06$  mmol/L 预测彝族人群患冠心病的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.615、0.644,其灵敏度分别为 45.0%、41.7%,特异度分别为 87.3%、89.9%。结论 rs1333049 CG 基因型为彝族冠心病的易感基因型,结合年龄、入院 FBG 水平及 rs1333049 基因检测可评估彝族人群患冠心病的风险。

关键词:染色体 9p21; rs1333049; 边疆地区; 彝族; 冠心病; 易感基因

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)02-0160-06

## Association between rs1333049 single nucleotide polymorphism and coronary heart disease in frontier minority Yi population\*

LIU Bin<sup>1</sup>, ZHANG Min<sup>1</sup>, LI Xiangang<sup>1</sup>, LIN Renhua<sup>1</sup>, YANG Jie<sup>1</sup>, ZHANG Liang<sup>1</sup>, HE Yue<sup>2</sup>, WANG Xiankun<sup>1</sup>, PAN Yanan<sup>1</sup>

1. Department of Cardiology; 2. Department of Medical Laboratory, The Fifth Affiliated Hospital of Kunming Medical University/The Diannan Central Hospital of Honghe prefecture, Gejiu, Yunnan 661000, China

**Abstract: Objective** To explore the relationship between the single nucleotide polymorphism (SNP) of rs1333049 on chromosome 9P21 of Yi people living in frontier minority areas and coronary heart disease. **Methods** Using the case-control method, 120 indigenous Yi people aged over 18 years who were hospitalized in the Fifth Affiliated Hospital of Kunming Medical University from April 2018 to December 2020 in all counties and cities of Honghe Hani and Yi Autonomous Prefecture were randomly selected as the research objects, all of them were native ethnic minority within three generations and living in Honghe Hani and Yi Autonomous Prefecture. The average age of them was (56.83 $\pm$ 10.29) years old, according to clinical data, coronary angiography and related auxiliary examinations, they were divided into coronary heart disease group and control group, with 60 cases in each group. Personal data and related auxiliary inspection indicators were collected, real-time fluorescence quantitative TaqMan technology was used to detect rs1333049 SNP and analyze genotypes. **Results** The average age of the two groups of people were (58.62 $\pm$ 9.05) years and (55.05 $\pm$ 11.19) years, of which male accounted for 58.3% and 50.0%. Hypertension, diabetes, smoking, drinking, fasting

\* 基金项目:云南省教育厅科学研究基金项目(2018JS257, 2020J0236)。

作者简介:刘斌,男,主治医师,主要从事冠心病介入治疗方面的研究。

blood glucose (FBG) of two groups had statistically significant differences ( $P < 0.05$ ), there was no significant difference in frequency of rs1333049 genotype (CC, CG, GG) in different genders and different age groups ( $\leq 45$  years old,  $>45-65$  years old,  $>65$  years old) ( $P > 0.05$ ). The frequency of CG genotype of rs1333049 (58.3%) in coronary heart disease group was higher than that of the control group (36.7%), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that, after correcting for hypertension, diabetes, smoking/drinking history, age ( $OR = 1.054, 95\%CI: 1.009-1.101$ ), FBG ( $OR = 1.741, 95\%CI: 1.156-2.623$ ), rs1333049 CG genotype ( $OR = 4.160, 95\%CI: 1.399-12.370$ ) were independent risk factors for coronary heart disease in Yi people (all  $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of ROC curve showed that age  $>61.5$  years old, FBG  $>6.06$  mmol/L in predicting of coronary heart disease in Yi people were 0.615 and 0.644 ( $P < 0.05$ ), the sensitivity was 45.0%, 41.7%, and the specificity was 87.3%, 89.9%. **Conclusion** The rs1333049 CG genotype is a susceptible genotype for coronary heart disease in Yi people. Combined with age, admission FBG level and rs1333049 gene testing can assess the risk of coronary heart disease in Yi people.

**Key words:** chromosome 9p21; rs1333049; border areas; Yi nationality; coronary heart disease; susceptibility genes

冠心病是炎症介导、多种细胞因子参与,以冠状动脉血管平滑肌内膜损伤和脂质沉积为病变基础的动脉粥样硬化缺血性心脏病,其受遗传和环境因素的交互影响,并表现出地域、民族和种族差异<sup>[1]</sup>。染色体 9p21 上 rs1333049 单核苷酸多态性(SNP)与冠心病有关联<sup>[2]</sup>,但不同地域、不同民族间,民俗习惯、饮食结构、疾病普及遗传基因有差异<sup>[3]</sup>,冠心病易感基因可能存在民族地域特征。云南省有 25 个少数民族,其中彝族人口数量最多,彝族群体以大杂居小聚居的居住方式零星分布于云南的各个地州,其中 80% 居住在高寒山区,彝族人群独特的居住环境及民俗习惯可能与冠心病的发生有联系,但目前国内外少见相关报道。本研究以中国少数民族种类最丰富的云南省为例,选取云南省少数民族人口数量最多的彝族人群作为研究对象,探讨云南边疆红河哈尼族彝族自治州(以下简称红河州)彝族人群染色体 9p21 上 rs1333049 SNP 与冠心病的联系,并分析彝族冠心病的易感基因型,以了解多民族聚集区彝族人群冠心病的影响因素及易感基因,为少数民族冠心病的预防、控制及基因诊断提供参考资料,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 4 月至 2020 年 12 月在昆明医科大学第五附属医院住院的 120 例年龄  $>18$  岁,3 代以内无不同民族间通婚,且居住在红河州范围内的非直系世居彝族人群作为研究对象,其中男 65 例,女 55 例,平均年龄( $56.83 \pm 10.29$ )岁。选取经冠状动脉造影检查为阳性的 60 例作为冠心病组,男性占比 58.3%,平均年龄( $58.62 \pm 9.05$ )岁,纳入标准满足所有条件或者(1)/(2)+(3):(1)有心悸、胸闷/胸痛等临床症状;(2)心电图有 ST-T 段心肌缺血改变;

(3)冠状动脉造影检查证实主要供血冠状动脉管腔狭窄  $\geq 50\%$ 。按照性别年龄匹配,连续入选同期经临床及冠状动脉造影检查排除了冠心病的彝族非冠心病患者 60 例作为对照组,男性占比 50.0%,平均年龄( $55.05 \pm 11.19$ )岁。排除标准:非世居彝族、有全身免疫功能障碍、恶性肿瘤、严重肝肾功能障碍、合并严重感染、急性消化道出血、严重贫血、精神行为异常者。收集纳入研究对象的性别、年龄、居住地、既往史、个人史、血压[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]等基本信息,以及总胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FBG)、同型半胱氨酸(Hcy)等指标和冠状动脉造影检查等结果。本研究通过昆明医科大学第五附属医院伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

**1.2 相关诊断标准** 高血压<sup>[4]</sup>、糖尿病<sup>[5]</sup>的诊断依据临床诊治期间我国最新的临床指南为标准;吸烟、饮酒史为有相应嗜好 1 年以上,吸烟: $>100$  支/年,饮酒:每天饮用酒精量(g)男性、女性分别为  $>25$  g、 $>15$  g,酒精量(g) = 饮酒总量(mL)  $\times$  含酒精浓度(%)  $\times$  0.8。血脂、血糖等生化指标为患者空腹  $>8$  h 采血,经定期室间质控及每天室内质控合格的 AU5800 生化分析仪(美国)检测。

**1.3 样本量的估算** 本研究依据云南省玉溪市报道的彝族冠心病人群染色体 9p21 上 rs1333049 基因分布的频率<sup>[6]</sup>,以基因型频率占比最高(47%)的 CG 基因型、CG+GG 基因型频率占比为 77%,结合前期对昆明医科大学第五附属医院住院的彝族冠心病患病率的估算及 rs1333049 基因分布频率的初步分析,以频率最高(45%左右)的 G 等位基因、CG+GG 基因型

的累积频率占 70% 左右, 检验效能 = 0.8, 检验水准  $\alpha = 0.05, 1 - \alpha = 0.95$ , 根据 PASS15.0 样本量估算软件计算的样本量为 58 例, 失访率按照 5% 计算, 样本量为每组各 61 例, 取整数每组各 60 例。

1.4 方法

1.4.1 血液样本收集 采集符合纳入标准人群的静脉血 2 mL, 采用乙二胺四乙酸抗凝采血管收集后保存于 -80 °C 冰箱备用。

1.4.2 血液样本 DNA 提取 采用 Qiagen 血液 DNA 提取试剂盒, 按照说明书操作步骤提取全血 DNA, 采用 UV-IV 紫外分析仪(北京市新技术应用研究所生产)检测  $A_{260}/A_{280}$ , 若  $A > 1.8$  为纯度达标 ( $> 90\%$ ), DNA 样本保存备用。

1.4.3 rs1333049 基因分型 染色体 9p21 上 rs1333049 基因分型采用实时荧光定量聚合酶链反应 (PCR), 引物设计用 PrimerPremier6.0 软件完成, G 等位基因 5' 到 3' 方向正向 DNA 序列: ATCATAC-CCGAA GTAGAGC, 反向引物序列: TTGTTGAA-CAATTTCCCTA。以 1.0  $\mu\text{mol/L}$  的引物采用 BIO-RAD 公司生产的 PTC-200 PCR 仪进行基因扩增, PCR 产物采用 DYY-8C 电泳仪进行检测, 纯化的 PCR 产物用 ABI3730XL 型 DNA 测序仪 (Applied Biosystems 公司) 进行基因分型, 所有操作严格遵循标准操作规程, 用 chromas.exe 软件读取基因测序的峰图。

1.5 数据收集 收集个人基本信息, 从医院信息系

统调取住院患者入院第 2 天空腹血的生化指标, 冠状动脉造影结果录入自建的 EpiDataV3.1 冠状动脉数据库。

1.6 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析处理。冠心病组和对照组 rs1333049 等位基因群体代表性的评估采用 Hardy-Weinberg 平衡  $\chi^2$  检验; 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用  $t$  检验, 非正态分布的计量资料以  $M(Q1, Q3)$  表示, 组间比较采用非参数检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 冠心病主要危险因素的分析采用多因素 Logistic 回归分析, 计算比值比 (OR) 和 95% 可信区间 (95% CI), 采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 进行诊断效能评估。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 等位基因 Hardy-Weinberg 平衡检验 冠心病组和对照组 rs1333042 SNP 等位基因频率采用 Hardy-Weinberg 平衡  $\chi^2$  检验,  $P > 0.05$ , 表示样本的民族群体代表性好。

2.2 两组人群基线资料比较 冠心病组和对照组人群高血压、糖尿病、吸烟、饮酒、FBG 及 rs1333042 基因型比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而年龄、男性、居住农村、SBP、DBP、LDL-C、HDL-D、TG、TC、Hcy 及 rs1333049 等位基因比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 冠心病组和对照组基线资料比较 [ $n(\%)$  或  $\bar{x} \pm s$  或  $M(Q1, Q3)$ ]

组别	<i>n</i>	男性	年龄(岁)	居住农村	高血压	糖尿病	吸烟	饮酒	SBP(mm Hg)
对照组	60	30(50.0)	55.05±11.19	42(70.0)	29(48.3)	4(6.7)	14(23.3)	15(25.0)	134.00±25.14
冠心病组	60	35(58.3)	58.62±9.05	44(73.3)	41(68.3)	18(30.0)	25(41.7)	29(48.3)	137.35±22.82
$\chi^2/t/Z$		0.839	-1.920	0.164	4.937	10.909	4.596	7.033	-0.764
<i>P</i>		0.360	0.057	0.685	0.026	0.001	0.032	0.008	0.446

组别	<i>n</i>	DBP(mm Hg)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	FBG(mmol/L)	Hcy(mmol/L)
对照组	60	85.42±22.19	2.81±0.80	1.17±0.30	1.43(1.14, 2.55)	4.64±0.99	5.35±0.86	12.42(10.50, 16.14)
冠心病组	60	83.98±14.35	2.98±0.94	1.11±0.33	1.73(0.99, 2.23)	4.63±1.43	6.44±2.01	12.65(10.90, 15.52)
$\chi^2/t/Z$		0.420	-1.090	1.071	-0.094	0.054	-3.853	-0.228
<i>P</i>		0.675	0.278	0.286	0.925	0.957	<0.010	0.819

组别	<i>n</i>	rs1333049 基因型			rs1333049 等位基因	
		CC	CG	GG	C	G
对照组	60	17(28.3)	22(36.7)	21(35.0)	56(46.7)	64(53.3)
冠心病组	60	9(15.0)	35(58.3)	16(26.7)	53(44.2)	67(55.8)
$\chi^2/t/Z$			6.102			0.151
<i>P</i>			0.047			0.679

**2.3 彝族人群众染色体 9p21 上 rs1333049 的基因分布特征** 冠心病组 rs1333049 的 CG 基因型频率 (58.3%) 高于对照组 (36.7%), 而 CC 及 GG 基因型频率均低于对照组 (15.0% vs. 28.3%, 26.7% vs. 35.0%), 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 1; 而不同性别人群 rs1333049 的 CC、CG、GG 基因型频率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 2; 不同年龄 ( $\leq 45$  岁、 $> 45 \sim 65$  岁、 $> 65$  岁) 人群 rs1333049 的 CC、CG、GG 基因型频率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 3。

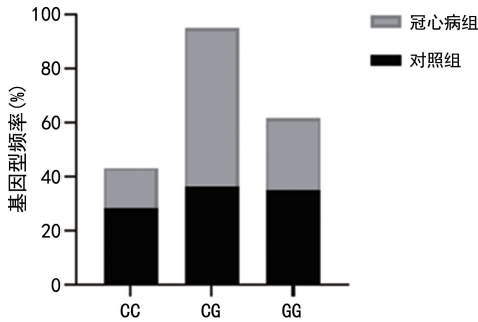


图 1 两组彝族人群众 rs1333049 基因型频率比较

**2.4 彝族冠心病主要危险因素分析** 采用多因素 Logistic 回归分析将冠心病相关因素: 性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、LDL-C、表 1 中差异有统计学意义的 FBG 及染色体 9p21 上 rs1333049 基因型 (CC、CG、GG) 赋值后纳入回归分析模型, 因变量为是

否为冠心病, 冠心病赋值 1, 非冠心病 (对照组) 赋值 0。结果显示, 年龄 ( $OR = 1.054, 95\% CI: 1.009 \sim 1.101$ )、FBG ( $OR = 1.741, 95\% CI: 1.156 \sim 2.623$ )、rs1333049 的 CG 基因型 ( $OR = 4.160, 95\% CI: 1.399 \sim 12.370$ ) 为彝族冠心病的影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

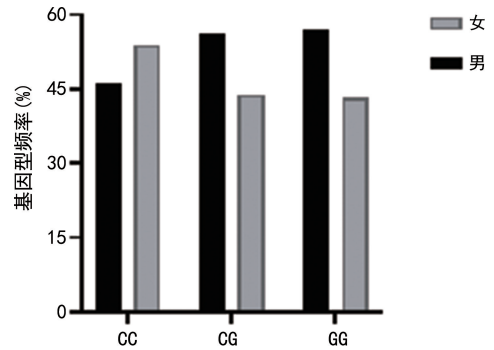


图 2 彝族不同性别人群 rs1333049 基因型频率比较

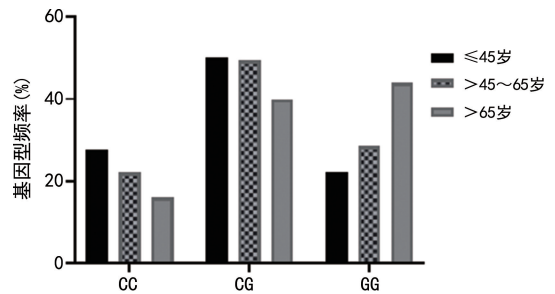


图 3 彝族不同年龄人群 rs1333049 基因型频率比较

表 2 彝族冠心病多因素 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald $\chi^2$	OR (95%CI)	P
截距	-6.993	2.332	8.994	—	0.003
男	0.694	0.489	2.015	2.002(0.768~5.222)	0.156
年龄	0.053	0.022	5.688	1.054(1.009~1.101)	0.017
LDL-C	0.419	0.271	2.404	1.521(0.895~2.585)	0.121
FBG	0.555	0.209	7.052	1.741(1.156~2.623)	0.008
高血压	0.499	0.521	0.918	1.647(0.594~4.568)	0.338
糖尿病	-0.876	0.905	0.937	0.417(0.186~1.545)	0.333
饮酒	-0.623	0.540	1.331	0.536(0.186~1.545)	0.249
吸烟	0.237	0.621	0.146	1.267(0.376~4.277)	0.703
rs1333049 基因型					
GG	—	—	—	1.000	—
CC	0.254	0.651	0.152	1.289(0.360~4.614)	0.696
CG	1.425	0.556	6.571	4.160(1.399~12.370)	0.010

注: —表示无数据。

**2.5 年龄、FBG 诊断彝族冠心病的 ROC 曲线分析** ROC 曲线分析结果显示, 年龄  $> 61.5$  岁, 曲线下面积 (AUC) = 0.615,  $P = 0.029$ ; FBG  $> 6.06$  mmol/L, AUC = 0.644,  $P = 0.006$ 。年龄、FBG 诊断彝族冠心

病的灵敏度为分别为 45.0%、41.7%, 特异度分别为 87.3%、89.9%, 2 项指标联合检测诊断冠心病的 AUC = 0.719,  $P < 0.001$ , 灵敏度为 65.0%, 特异度为 73.3%。见图 4。

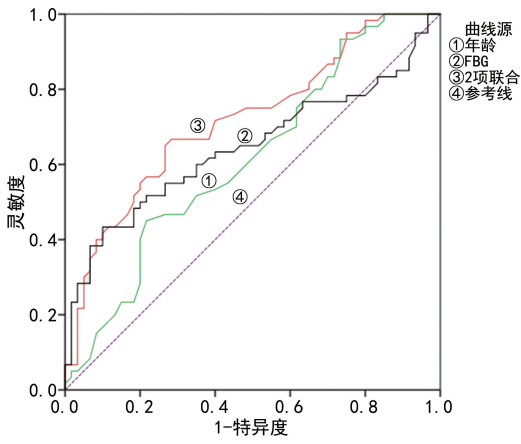


图 4 年龄、FBG 预测彝族冠心病患者的 ROC 曲线

### 3 讨 论

冠心病是边疆少数民族地区导致死亡和伤残的主要疾病之一,但目前缺乏大规模的流行病学调查报告。对于彝族等少数民族,因冠心病的诊治费用高<sup>[7]</sup>、需要长期服药的特点成为边疆脱贫攻坚的难点。冠心病的发病受地域、环境、民族、饮食习惯、生活方式和遗传背景的交互影响<sup>[8]</sup>。彝族等少数民族冠心病的危险因素及冠心病的相关易感基因是否与其他民族存在差异,相关报道较少。有研究显示,特定基因型的效应大小可能与遗传背景及环境因素密切相关<sup>[9]</sup>。在北印度人群中,rs1333049 的 C/G 多态性与冠心病明显相关,CC 纯合基因型的频率与冠状动脉严重程度呈正相关<sup>[10]</sup>。来自英国、比利时和波兰的全球急性冠状动脉事件登记研究共纳入 3 247 例急性冠脉综合征患者,随访 6 个月,发现 rs1333049 位点 C 等位基因与心肌梗死复发或心源性死亡独立相关( $HR = 1.49, 95\% CI: 1.03 \sim 1.98, P = 0.028$ )<sup>[11]</sup>。对波兰白种人急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的 5 年随访研究未发现 rs1333049 基因型与全因病死亡率相关,但高危冠心病组 rs1333049 位点的 GG/CG 基因型与 5 年生存率相关( $HR = 2.3, 95\% CI: 1.2 \sim 4.3, P = 0.015$ )<sup>[12]</sup>;来自中国、韩国、日本 3 国共 20 523 例入选病例的荟萃分析也证实 rs1333049 SNP 与冠心病有关联( $OR = 1.29, 95\% CI: 1.23 \sim 1.36, P = 0.001$ )<sup>[13]</sup>,但相关研究未探讨少数民族 SNP 与冠心病的联系。在中国新疆维吾尔族人群中,冠心病易感基因 rs1333049 以 CC 基因型及 C 等位基因为主<sup>[14]</sup>,昆明汉族<sup>[15]</sup>与温州汉族<sup>[16]</sup>均以 CG/CC 基因型及 C 等位基因高表达为主。而本研究发现,彝族冠心病 CG 基因型呈高表达( $>50\%$ ),CG 基因型是彝族人群冠心病的易感基因型( $OR = 4.160, 95\% CI: 1.399 \sim 12.370$ ),而两组 C、G 等位基因频率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示不同地区、不同民族间基因频率及易感基因型有差异,其原因需进一步研究。

本研究结果显示,性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、LDL-C、FBG 及染色体 9p21 上 rs1333049 基因型是彝族人群众患冠心病的相关因素,以上相关因素与汉族冠心病的相关因素相似,在边疆少数民族彝族人群众中,年龄( $OR = 1.054, 95\% CI: 1.009 \sim 1.101$ )、FBG( $OR = 1.741, 95\% CI: 1.156 \sim 2.623$ )为冠心病的影响因素,但其单独诊断冠心病的灵敏度、特异度较低,考虑这 2 项指标为冠心病的非特异性指标,且有交互影响作用。年龄和 FBG 联合检测预测冠心病的效率有所提升,提示对于边疆少数民族,根据人群年龄,关注患者 FBG,可能对冠心病的早期识别和预防有一定意义。

对于多民族聚集的云南边疆少数民族地区,其独特的山区地形、温和的气候条件、丰富多彩的民族文化、频繁的边境商贸人员往来,可能使少数民族集聚区冠心病的易感基因及基因型表现有所不同。本研究结果显示,云南边疆彝族人群众 rs1333049 SNP 符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,提示样本的民族代表性较好。本研究发现,不同性别、不同年龄彝族人群众 rs1333049 的基因型频率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。冠心病组 CG 基因型频率(58.3%)高于对照组(36.7%),多因素 Logistic 回归分析校正高血压、糖尿病、吸烟、饮酒后,rs1333049 的 CG 基因型为彝族冠心病的独立危险因素( $OR = 4.160, 95\% CI: 1.399 \sim 12.370, P < 0.05$ ),提示 rs1333049 的 CG 基因型与彝族冠心病的发病有关联,相似的研究结论在白种人、黑种人、亚洲黄种人中均得到证实<sup>[17]</sup>。

彝族人群众染色体 9p21 上 rs1333049 SNP 与冠心病有关联<sup>[18]</sup>,但易感基因型与汉族人群有差异,其可能与彝族人群众的遗传背景、居住环境、风俗习惯、生活方式、饮食结构和疾病谱有关,但需进一步研究。云南世居彝族 80%居住在山区,山区高海拔及相对缺氧的高原环境可能对遗传变异及饮食习惯有影响,本研究未进行探讨,后续研究者可进一步探索。本研究入选的彝族人群众均为 3 代以内不存在非彝族人通婚的情况,以保证同民族间基因遗传的稳定性,但入选人群 70%以上居住在农村,其余近 30%人群由于城镇化由农村移居城镇,城镇彝族居民的生活方式、饮食结构及行为习惯可能受人口数量最多的汉族人群的影响,其冠心病的易感基因型也可能随环境及生活方式的改变而发生变化。染色体 9p21 上 rs1333049 C/G 位于 CDKN2B-AS1 的非翻译区,其通过编码细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子(CDKN)2A 和 CDKN2B 或甲基硫腺苷磷酸化酶通路,引起反义非编码 RNA 的转录抑制、染色质重塑、炎症介导、基因沉默或 DNA 甲基化<sup>[19]</sup>,从而引起碱基插入、缺失或突变,

加速冠心病易感基因型改变,促进动脉粥样硬化的进程,但确切的分子机制还需进一步研究。

本研究经过严格的试验设计和伦理审查,样本量的估算以前期大量的文献调研并结合实际临床实践为基础,通过专业的 PASS15.0 软件进行样本量估算;入组者严格按照前瞻性试验设计入组,入组者排除非彝族通婚及家族性遗传病者,入组人群代表性较好。冠心病组所有患者均行冠状动脉造影检查确诊,对照组经临床诊断明确排除冠心病,但由于样本量较小,入选病例可能难免有入组偏倚;对照组并非完全健康人群,基础疾病的交互影响可能成为冠心病的混杂因素;由于样本量有限,且为单中心的少数民族研究,研究结论可能具有地域特征,但对了解多民族聚集区少数民族冠心病的危险因素具有启发作用。世居彝族人群多居住在山区,但入组人群有近 30%居住在城镇(由农村移居城镇),其彝族人群原本的基因背景可能会随着环境、生活方式及行为习惯的改变而发生变化,本研究未进一步分析居住地及生活方式改变等可能引起的基因变异问题,后续可开展多中心、大样本的前瞻性研究,尽可能多地控制可能的混杂因素,使研究更具代表性。

### 参考文献

[1] HUANG K, ZHONG J H, LI Q, et al. Effects of CDKN2B-AS1 polymorphisms on the susceptibility to coronary heart disease[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(11):e955.

[2] HU L, SU G, WANG X. The roles of ANRIL polymorphisms in coronary artery disease: a meta-analysis [J]. Biosci Rep, 2019, 39(12):BSR20181599.

[3] LIAN J F, BA Y N, DAI D J, et al. A replication study and a meta-analysis of the association between the CDKN2A rs1333049 polymorphism and coronary heart disease[J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21(11):1109-1120.

[4] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1):24-56.

[5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5):482-548.

[6] 叶丹. 玉溪地区 9p21 染色体和趋化因子受体基因多态性与冠心病相关性 & 民族差异性研究[D]. 广州:南方医科大学, 2019.

[7] 王浩武. 中国冠心病疾病负担及医疗费用影响因素研究进展[J]. 职业与健康, 2021, 37(9):1290-1292.

[8] SUN Y, CHEN R, LIN S, et al. Association of circular

RNAs and environmental risk factors with coronary heart disease[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2019, 19(1):223-234.

[9] 郑东春, 张天融, 刘洪泊, 等. 染色体 9p21 遗传变异与中国汉族人群冠心病的关联性[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(1):142-146.

[10] KAUR N D, SINGH J, REDDY S, ANRIL rs1333049 C/G polymorphism and coronary artery disease in a North Indian population-gender and age specific associations[J]. Genet Mol Biol, 2020, 43(1):e20190024.

[11] BUYSSCHAERT I, CARRUTHERS K F, DUNBAR D R, et al. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: the GRACE genetics study[J]. Eur Heart J, 2010, 31(9):1132-1141.

[12] KASHYAP S, KUMAR S, AGARWAL V, et al. The association of polymorphic variants, rs2267788, rs1333049 and rs2383207 with coronary artery disease, its severity and presentation in North Indian population[J]. Gene, 2018, 30(648):89-96.

[13] GUO J, LI W, WU Z, et al. Association between 9p21. 3 genomic markers and coronary artery disease in East Asians: a meta-analysis involving 9, 813 cases and 10, 710 controls[J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(1):337-343.

[14] 马建军, 焦昌安, 陈刚, 等. 染色体 9p21 基因单核苷酸多态性与新疆维吾尔族人群冠心病的关系[J]. 新疆医科大学学报, 2012, 35(12):1638-1642.

[15] 孙帅, 夏小杰, 欧振恒. rs10757274 和 rs1333049 单核苷酸多态性与冠心病的相关性[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(2):191-193.

[16] 林斌, 黄一伟, 张明英, 等. 浙江温州地区人群染色体 9p21 上 rs1333049 位点的单核苷酸多态性分布与冠心病的相关性[J]. 心脑血管病防治, 2014, 14(4):298-301.

[17] HARDY D S, GARVIN J T, XU H. Carbohydrate quality, glycemic index, glycemic load and cardiometabolic risks in the US, europe and asia: a dose-response meta-analysis[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2020, 30(6):853-871.

[18] 刘斌, 张敏, 李显刚, 等. 边疆高原地区彝族人群 rs1333049 位点单核苷酸多态性与冠心病易感性的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(17):24-28.

[19] YUAN W, ZHANG W, ZHANG W, et al. New findings in the roles of Cyclin-dependent Kinase inhibitors 2B Antisense RNA 1 (CDKN2B-AS1) rs1333049 G/C and rs4977574 A/G variants on the risk to coronary heart disease[J]. Bioengineered, 2020, 11(1):1084-1098.