

# 延边地区 *HLA-A* rs3132682 位点与肝癌易感性的关系

刘霞<sup>1</sup>, 崔鹤松<sup>2</sup>, 白雪<sup>1</sup>, 崔英<sup>1</sup>, 孙紫洋<sup>1</sup>, 金光<sup>1</sup>

**摘要** 目的 探讨基因 *HLA-A* rs3132682 的单核苷酸多态性与肝癌发病风险的关系。方法 选择延边地区 291 例肝癌患者为实验组,另选健康人 272 例为对照组,通过病例对照研究方法进行研究。利用 MassARRAY SNPS 质谱法检测两位点的基因型及等位基因分布频率。通过非条件 Logistic 回归计算比值比(OR)及 95% 可信区间(CI),评估携带不同基因型人群发生肝癌的风险度。结果 *HLA-A* rs3132682 位点包括 G 和 C 两种等位基因,GG、GC 和 CC 基因型;在 *HLA-A* rs3132682 位点中校正混杂因素后,经非条件 Logistic 回归分析,与携带 GG 基因型人群相比,携带 CC 基因型人群与患肝癌风险有明显相关性( $P < 0.05$ )。分层分析显示:与携带 CG + GG 基因型人群相比,携带 CC 基因型朝鲜族人群增加 3.331 倍肝癌患病风险。结论 *HLA-A* rs3132682 位点单核苷酸多态性与延边地区患肝癌风险存在明显相关性。

**关键词** 肝癌;单核苷酸多态性;易感性

**中图分类号** R 365

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2023)01-0156-06  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.01.026

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma,PHC)的病死率是恶性肿瘤发病率的第六位,在男性病死率的第二位<sup>[1]</sup>。与患肝癌相关因素包括:乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV),丙型肝炎病毒(hepatitis C virus,HCV),吸烟饮酒过量等<sup>[2]</sup>。目前肝癌常用的治疗包括:手术、放疗、介入治疗、免疫治疗。此外,已有研究<sup>[3]</sup>表明单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNPs)在原发性肝癌的发生、发展过程中起重要作用。

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)位于人类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,MHC),是与免疫相关的基因

之一<sup>[4]</sup>。HLA 系统具有高度遗传多态性,不仅与 HBV 的自发清除相关,而且与 HBV 相关性肝癌的发展密切相关<sup>[5]</sup>。为了进一步研究 *HLA-A* rs3132682 与肝癌的关系,现对该位点与延边地区原发性肝癌风险性的相关性进行研究。

## 1 资料与方法

**1.1 病例资料** 本实验中选择在 2011 年 7 月至 2017 年 8 月期间在延边大学附属医院和延边肿瘤医院治疗过的 291 例肝癌患者作为实验组,男 203 例、女 88 例;此外,选择同时间段在体检中心检查的 272 例健康人作为对照组,男 173 例、女 99 例。所有肝癌患者的诊断依据均符合 2011 年修订的《原发性肝癌诊断和治疗标准》<sup>[6]</sup>(慢性肝硬化或病毒性肝炎背景、典型影像学检查结果以及血清 AFP 水平)。排除标准:转移性肝癌患者、临床资料欠缺者及未签署知情同意书者。同时记录实验组与对照组的年龄、性别、民族、吸烟情况、饮酒情况和肝炎病史信息。所有受试者均签署书面知情同意书。本论文已经过伦理审查。审批文书号:YB.No20140920c126

**1.2 DNA 提取、定量、测序** 收集患者和健康人的空腹外周血液至枸橼酸钠抗凝剂试管,并在  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  低温冰柜(青岛海尔集团)储存备用。按照全血 DNA 提取试剂盒(日本 KURABO 公司)说明书通过全血核酸提取仪 Quick Gene-810(日本 KURABO 公司)提取 DNA,采用分光光度计 Nano Drop-2000(美国伯腾仪器有限公司)测定 DNA 样本的浓度及污染度。合格标准:浓度  $> 20\text{ }\mu\text{mol}$ ,A260/A280:1.75~1.95。

将合格的 DNA 样本送到北京华大基因公司进行 MassARRAY SNPS 质谱为基础的基因分型。测序分型统计结果,见图 1。

**1.3 聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术(PCR-RFLP)基因分型** 通过 PCR-RFLP 随机抽取样本验证测序分型结果。① PCR 反应体系共  $25\text{ }\mu\text{l}$ :DNA  $40\text{ ng}$ 、 $2\times\text{ Taq Master Mix}$   $12.5\text{ }\mu\text{l}$ 、上下游引物( $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ )各  $1\text{ }\mu\text{l}$ ,其中引物通过引物设计软

2022-09-20 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:31460284);吉林省科技厅重点攻关项目(编号:20170204037YY)

作者单位:<sup>1</sup>延边大学病理学与病理生理学实验室,延吉 133002

<sup>2</sup>延边大学附属医院感染科,延吉 133002

作者简介:刘霞,女,硕士研究生;

金光,男,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail:jinguang1@ybu.edu.cn

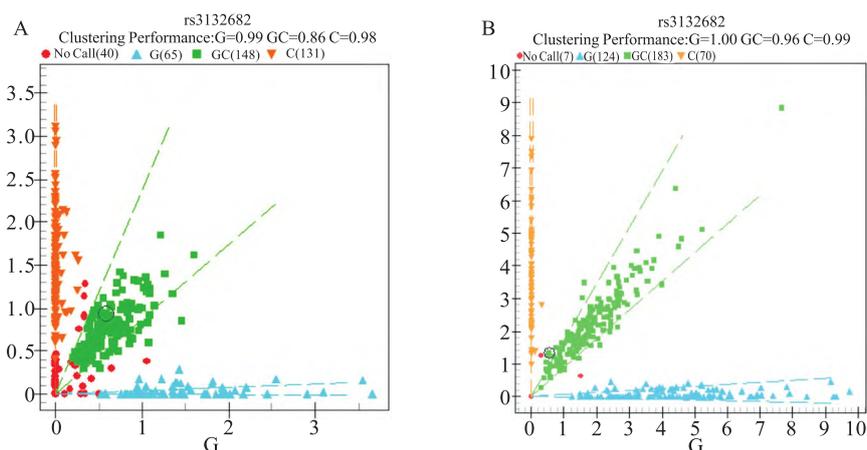


图1 *HLA-A* rs3132682 位点实验组(A)与对照组(B)样本测序聚类散点图

件(<http://www.basic.northwestern.edu/biotoools/oligo-calc.html>)设计并由北京六合华大基因技术有限公司合成。上游引物序列:5'-AAGGCACAAAG-GAACACCAG-3',下游引物:5'-TCACAGCAAG AA-CACAAGTC-3'。②将ProFlex梯度PCR仪(美国赛默飞仪器有限公司)设置反应条件:94℃预变性5 min,94℃变性30 s,58℃退火30 s,72℃延伸60 s,35个循环,72℃延伸7 min;并放入PCR反应体系,最终得到扩增产物101 bp。③使用限制性内切酶查询软件(<http://tools.neb.com/NEBcutter2/>)寻找合适的限制性内切酶,PCR产物利用选出HincII(纽英伦生物技术北京有限公司)进行酶切反应。酶切反应体系共50 μl:PCR产物1 μg,10×NEBuffer 5 μl、限制性内切酶1 μl,并置于内切酶最适反应温度37℃,15 min。④对酶切产物进行2%琼脂糖凝胶电泳,根据片段大小判断基因型。结果显示抽样结果与测序结果相符,GG基因型为11 bp和90 bp,GC基因型为11、90、101 bp,CC基因型为101 bp(片段11 bp未显示),见图2。

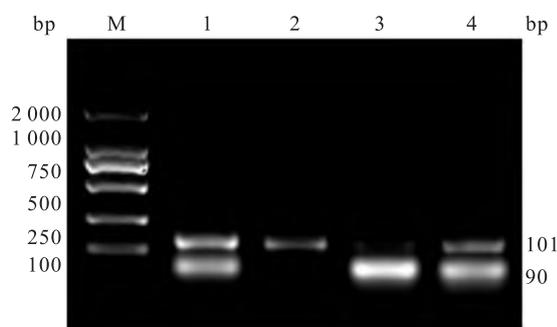


图2 *HLA-A* rs3132682 PCR产物经HincII酶切后各基因型的条带图

M:DNA Marker;1,4:GC杂合型;2:CC突变型;3:GG野生型

**1.4 统计学处理** 本实验数据均采用SPSS 26.0 (Version26.0;IBM, NY, USA)软件进行分析。采用 $\chi^2$ 检验分析基因型分布是否符合H-W遗传平衡定律;比较实验组与对照组在性别、吸烟、饮酒等因素及基因型的差异。采用 $t$ 检验分析实验组与对照组在年龄的差异。HCC易感性与基因多态性之间相关性分析采用非条件Logistic回归,校正了年龄、性别、民族、吸烟、饮酒情况和肝炎病史等影响因素后,并且用基因型分布的比值比(OR)及其95%可信区间(95% CI)表示其危险度。所有统计检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

**1.5 数据库分析** 通过Kaplan-Meier plotter(<http://kmplot.com/analysis>)利用肝癌和其癌症的基因表达数据和生存信息,可快速分析基因表达对预后的影响,差异分析运用Log-rank检验进行。

## 2 结果

**2.1 *HLA-A*在肝癌组织中影响肝癌患者的预后** 研究通过数据库评估携带肝炎病毒的肝癌患者预后,显示*HLA-A*表达越低,肝癌患者预后越差(HR = 0.63, 95% CI: 0.440 ~ 0.900,  $P = 0.01$ ) (图3)。

**2.2 Hardy-Weinberg遗传平衡检验** 对*HLA-A* rs3132682数据进行拟合优度检验,结果显示SNPs位点分布均符合哈迪-温伯格(Hardy-Weinberg)平衡( $P = 0.702$ ,  $\chi^2 = 0.146$ ),表明用于研究的样本均来自遗传平衡的群体,说明抽样具有代表性。

**2.3 基本资料的比较** 将实验组与对照组的基本资料进行比较,经 $t$ 检验分析,实验组平均年龄为22 ~ 84(61.58 ± 10.329)岁,对照组平均年龄为29 ~ 88(63.29 ± 11.608)岁,两组在年龄上的差异无统

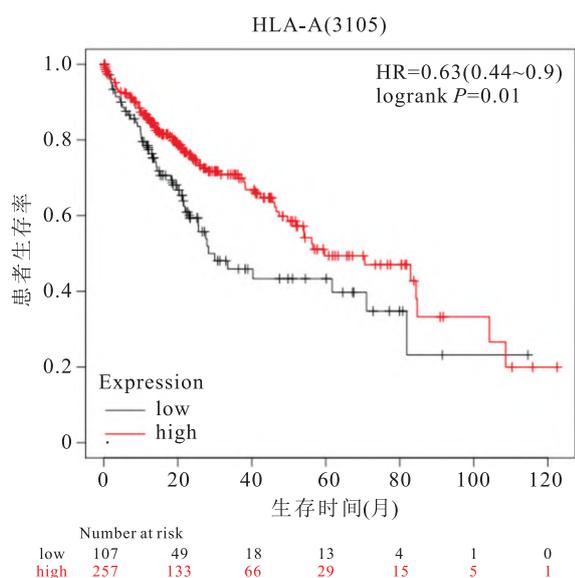


图3 Kaplan-Meier plotter 数据库中 HLA-A 表达对携带肝炎病毒的肝癌患者预后影响

计学意义 ( $P = 0.065$ )。经  $\chi^2$  检验分析显示: 两组在性别、民族、吸烟情况、饮酒情况的分布比例差异均无统计学意义, 两组在肝炎病史的分布比例差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。见表 1。

**2.4 HLA-A rs3132682 基因多态性与肝癌易感性的关系** 实验组中 HLA-A rs3132682 GG、CG + CC 基因型分别占比 19.6% (57/291)、80.4% (234/291), 对照组中 rs3132682 GG、CG + CC 基因型分别占比 22.8% (62/272)、77.2% (210/272); 经非条件 Logistic 回归分析, 在共显性模型中, 相比于携带 GG 基因型人群, 携带 CC 基因型人群增加 1.701 倍患

肝癌风险 ( $OR = 1.701, 95\% CI = 1.066 \sim 2.713, P = 0.026$ ); 在隐性模型中, 相比于携带 CG + GG 基因型人群, 携带 CC 基因型人群增加 1.746 倍患肝癌风险 ( $OR = 1.746, 95\% CI = 1.219 \sim 2.501, P = 0.002$ )。校正年龄、性别、民族、吸烟情况和肝炎病史等因素后, 非条件 Logistic 回归分析显示, 在共显性模型中, 相比于携带 GG 基因型人群, 携带 CC 基因型人群增加 1.726 倍患肝癌风险 ( $OR = 1.726, 95\% CI = 1.726 \sim 2.771, P = 0.024$ ); 在隐性模型中, 相比于携带 CG + GG 基因型人群, 携带 CC 基因型人群增加 1.763 倍患肝癌患病风险 ( $OR = 1.763, 95\% CI = 1.223 \sim 2.541, P = 0.002$ )。见表 2。

表1 研究对象一般情况比较 [n(%)]

因素	实验组 (n=291)	对照组 (n=272)	t/ $\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	61.58 ± 10.329	63.29 ± 11.608	-1.841	0.065 <sup>a</sup>
性别				
男	203(69.8)	173(63.6)	2.402	0.121 <sup>b</sup>
女	88(30.2)	99(36.4)		
吸烟情况			0.269	0.604 <sup>b</sup>
吸烟	154(52.9)	138(50.7)		
不吸烟	137(47.1)	134(49.3)		
饮酒情况			3.599	0.058 <sup>b</sup>
饮酒	143(49.1)	112(41.2)		
不饮酒	148(50.9)	160(58.8)		
民族			1.340	0.247 <sup>b</sup>
朝鲜族	149(51.2)	126(46.3)		
汉族	142(48.8)	146(53.7)		
肝炎病史			271.282	<0.001 <sup>b</sup>
无	82(28.2)	261(96.0)		
有	209(71.8)	11(4.0)		

<sup>a</sup> 采用 t 检验; <sup>b</sup> 采用  $\chi^2$  分析

表2 HLA-A rs3132682 基因型频率分布 [n(%)]

单核苷酸多态性	基因型	实验组 (n=291)	对照组 (n=272)	P 值 <sup>b</sup>	OR(95% CI)	P 值	调整 OR (95% CI)	P 值 <sup>c</sup>	
rs3132682	共显性模型								
	G > C	GG	57(19.6)	62(22.8)	0.009	1.000(Reference)		1.000(Reference)	
		CG	123(42.3)	139(51.1)		0.963(0.624 ~ 1.485)	0.863	0.970(0.623 ~ 1.509)	0.891
		CC	111(38.1)	71(26.1)		1.701(1.066 ~ 2.713)	0.026	1.726(1.076 ~ 2.771)	0.024
	隐性模型								
		CG + GG	180(61.9)	201(73.9)		1.000(Reference)		1.000(Reference)	
		CC	111(38.1)	71(26.1)		1.746(1.219 ~ 2.501)	0.002	1.763(1.223 ~ 2.541)	0.002
	显性模型								
		GG	234(80.4)	210(77.2)		1.000(Reference)		1.000(Reference)	
	CC + CG	57(19.6)	62(22.8)		1.212(0.808 ~ 1.817)	0.352	1.232(0.816 ~ 1.858)	0.321	

<sup>b</sup> 采用  $\chi^2$  检验; <sup>c</sup> 采用二元 logistic 回归分析; Reference: 以该组基因型作为对照组比较

表3 HLA-A rs3132682 与肝癌易感性关系分层分析

因素	基因型(实验组 n=291/对照组 n=272)			CC/CG + GG 模型	P 值 <sup>c</sup>
	CC	GC	GG	OR (95% CI)	
年龄(岁)					
<63	54/38	68/66	20/27	1.616(0.821 ~ 3.181)	0.165
≥63	57/33	55/73	37/35	1.828(0.852 ~ 3.923)	0.121
性别					
男	80/40	79/95	44/38	1.774(0.969 ~ 3.246)	0.063
女	31/31	44/44	13/24	1.910(0.760 ~ 4.799)	0.169
吸烟情况					
吸烟	68/36	55/69	31/33	1.508(0.745 ~ 3.053)	0.254
不吸烟	43/35	68/70	26/29	2.136(0.990 ~ 4.609)	0.053
饮酒情况					
饮酒	63/27	48/61	32/24	2.025(0.954 ~ 4.299)	0.066
不饮酒	48/44	75/78	25/38	1.590(0.782 ~ 3.234)	0.200
民族					
朝鲜族	64/30	52/60	33/36	3.331(1.564 ~ 7.092)	0.002
汉族	47/41	71/79	24/26	1.052(0.519 ~ 2.132)	0.887
肝炎病史					
无	18/61	35/131	29/69	1.675(0.973 ~ 2.885)	0.063
有	39/1	88/8	82/11	3.548(0.685 ~ 18.375)	0.131

<sup>c</sup> 采用二元 logistic 回归分析;调整因素:性别、年龄、吸烟及饮酒情况、民族情况和肝炎病史

**2.5 HLA-A rs3132682 与肝癌易感性关系的分层分析** 对本研究人群的年龄、性别、吸烟情况、饮酒情况、民族和肝炎病史进行分层分析。经非条件 Logistic 回归分析,年龄、性别、吸烟情况、饮酒情况和肝炎病史分层分析见表 3,校正危险因素后,这些因素与 HLA-A rs3132682 基因型人群患肝癌风险的相关性不相关。在民族分层分析中,与携带 CG + GG 基因型人群相比,携带 CC 基因型朝鲜族人群增加 3.331 倍肝癌患病风险 ( $OR = 3.331, 95\% CI = 1.564 \sim 7.092, P = 0.002$ )。

### 3 讨论

肝癌是最常见的原发性恶性肿瘤,是常见致死原因,肝癌在进展过程中缺乏特异性的早期肝癌及临床分期的生物标志物<sup>[7]</sup>。研究表明基因多态性与很多疾病的发生发展相关,如与胃癌<sup>[8]</sup>、肺癌<sup>[9]</sup>等疾病密切相关。王孝焱等<sup>[10]</sup>研究发现人类白细胞抗原 DRA 基因 (human leukocyte antigen DRA, HLA-DRA) 单核苷酸多态性与 HCC 易感性相关,研究显示携带 HLA-DRA rs3135338 TT 基因型或 rs2395178GG 基因型更易患肝癌。因此探究基因多态性与肝癌发病风险的关系,对延边地区肝癌的预防及治疗有重要价值。

HLA 位于人类第 6 号染色体 6p21,31 区,HLA 各基因的等位基因具有遗传多态性,是目前发现的最复杂的基因系统,HLA 基因是一种编码 MHC 蛋

白的基因复合体。HLA-A 是 HLA-I 类基因中最具多态性的位点,产生了众多的等位基因,有关 HLA-A 位点核苷酸序列的检测,尤其是第 2、3 外显子高度变异区的检测,在免疫学及疾病发病机制的研究中具有重要意义<sup>[11]</sup>。王露媛等<sup>[12]</sup>通过几项候选基因研究和全基因组关联研究 (GWAS) 已证明 HLA 基因多态性与药物性肝损伤的相关性。HLA-A 与原发性肝癌易感性的关系的研究目前未见报道,因此本课题组首次对 HLA-A rs3132682 位点单核苷酸多态性与延边地区人群患肝癌关系进行研究。

在此次研究中,数据库分析显示 HLA-A 与肝炎病毒携带的肝癌患者预后不良相关,此外在前期研究已发现携带 HLA-A rs3132682<sup>[13]</sup> 基因型不同会影响肝癌患者的生存期。为了进一步探究 HLA-A rs3132682 与肝癌易感性的关系,收集延边医院及肿瘤医院 2011 年至 2017 年期间就诊的 291 例肝癌患者和 272 例健康人血液样本及基本信息进行分析研究,并对研究对象进行回访并细致记录。初步统计表明 HLA-A rs3132682 GG 基因型人群与患肝癌相关 ( $P < 0.05$ );在进一步校正年龄、性别、民族、吸烟情况等因素后,非条件 Logistic 回归分析发现携带 HLA-A rs3132682 CC 基因型人群与患肝癌存在明显易感性 ( $P < 0.05$ ),即延边地区携带 HLA-A rs3132682 位点人群与患肝癌风险明显相关性。经分层分析研究:在朝鲜族人群中,携带 HLA-A rs3132682 CC 基因型人群更易患肝癌,应更加关注

朝鲜族人群的肝癌预防与筛查,此外有研究<sup>[14]</sup>指出朝鲜族和汉族人群既往感染肝炎病毒病史间存在显著差异,影响抗肝炎病毒治疗后肝癌患者的预后。

本次研究中,*HLA-A* rs3132682 (G > C) 与延边区域原发性肝癌患病风险相关,这可能由于肝癌是与遗传、免疫、环境等多种因素共同作用的恶性肿瘤疾病;并且在不同地域、民族中 HLA 等位基因频率分布及连锁不平衡特点存在显著差异有关<sup>[15]</sup>。本次实验收集样本局限于延边地区,该地区人口流动性小、朝鲜族聚集生活;在后续实验将收集其他地区、民族患者样本以扩大样本量,进行分析研究携带 *HLA-A* rs3132682 不同基因型人群与患肝癌之间的关系,避免地域及民族因素造成偏移。

综上所述,肝癌是与遗传、环境等多种因素密切相关的恶性肿瘤疾病。*HLA-A* rs3132682 (G > C) 可能与延边区域 PHC 患病风险相关,携带 *HLA-A* rs3132682 CC 基因型人群增加患 PHC 风险,为这未来肝癌的靶向治疗提供方向。

#### 参考文献

- [1] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3): 63-9.
- [2] Su S C, Ho Y C, Liu Y F, et al. Association of melatonin membrane receptor 1A/1B gene polymorphisms with the occurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 85655-69.
- [3] Tachezy M, Reichelt U, Melenberg T, et al. Angiogenesis index CD105(endoglin) /CD31 (PECAM-1) as a predictive factor for invasion and proliferation in intraductal papillary mucinous neoplasm(IPMN) of the pancreas [J]. *Histol Histopathol*, 2010, 25(10): 1239-46.
- [4] Tang M Z, Cai Y L, Zheng Y M, et al. Association between human leukocyte antigen and nasopharyngeal-carcinoma [J]. *Yi Chuan*, 2012, 34(12): 1505-12.
- [5] Wang L, Zou Z Q, Wang K. Clinical relevance of HLA gene variants in HBV infection [J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 9069375.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(10): 929-46.
- [7] 丁惠国, 屠红, 曲春枫, 等. 原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(2): 286-95.
- [8] 杨霞, 董文杰, 高芳, 等. VGLL4 基因多态性与非贲门胃癌遗传易感性的关系 [J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(4): 636-9.
- [9] 吕鹏飞, 周静, 朱瑞楠, 等. ERCC1 基因 C8092A 多态性与肺癌遗传易感性的关联研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(3): 458-61.
- [10] 王孝焱, 孙玉洁, 张腾腾, 等. 人类白细胞抗原 DRA 基因多态性与肝细胞癌遗传易感性的关联研究 [J]. *现代预防医学*, 2020, 47(23): 4404-7.
- [11] 何丽, 魏茂提, 王世鑫, 等. HLA-A 基因多态性与 SARS 易感性及症状关系的研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2011, 27(7): 630-3.
- [12] 王露媛, 姜敏杰, 高普均. HLA 基因多态性与药物性肝损伤的关系 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(2): 475-9.
- [13] 孙紫洋. 延边地区单核苷酸多态性与原发性肝癌预后的关联性研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2020.
- [14] 何超军, 顾俊炜, 王楠, 等. 535 例原发性肝癌患者的个人史和既往史对预后的影响分析 [J]. *延边大学医学学报*, 2017, 40(1): 40-5.
- [15] 王超, 胡晓玉, 赵阳, 等. 安徽省汉族人群 HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1 等位基因分布及单体型多态性研究 [J]. *中国输血杂志*, 2021, 34(3): 240-4.

## Relationship between *HLA-A* rs3132682 and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Yanbian area

Liu Xia<sup>1</sup>, Cui Hesong<sup>2</sup>, Bai Xue<sup>1</sup>, Cui Ying<sup>1</sup>, Sun Ziyang<sup>1</sup>, Jin Guang<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Laboratory of Pathology and Pathophysiology of Yanbian University, Yanji 133002;

<sup>(2)</sup>Dept of Infection, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133002)

**Abstract Objective** To study the relationship between the single nucleotide polymorphism of *HLA-A* rs3132682 and the risk of liver cancer. **Methods** The author selected 291 cases of liver cancer patients in Yanbian area as the experimental group and 272 healthy people as the control group. The genotypes and allele frequencies of the two loci were detected by MassARRAY SNPS mass spectrometry. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated by unconditional logistic regression to evaluate the risk of liver cancer in patients with different genotypes. **Results** There were G and C alleles in *HLA-A* rs3132682 locus, GG, GC and CC genotype. After adjusting for confounding factors in *HLA-A* rs3132682 locus, there was correlation between CC genotype and the risk of

# 干扰素- $\gamma$ 诱导的单核因子与冠脉慢血流现象关系研究

梁有峰,郭增,张益名,王春苗,程宝山,梁丰

**摘要** 目的 探讨干扰素- $\gamma$  诱导的单核因子(MIG)水平与冠状动脉慢血流现象(CSFP)之间的关系。方法 选取CSFP患者80例和冠脉血流正常的患者54例,分别作为CSFP组和非CSFP组,采用心肌梗死溶栓(TIMI)帧计数(TFC)法定量测定冠脉血流速度,同时收集入选患者的临床资料和生化指标,以及CD40L,干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和MIG水平等,并分析临床资料、血生化指标、趋化因子水平及其与CSFP之间的关系。结果 CSFP组CD40L,IFN- $\gamma$ 及MIG水平分别高于非CSFP组( $P=0.001$ ),相关性分析显示MIG水平与平均TFC帧数呈正相关( $r=0.879, P=0.009$ )。多因素Logistic回归分析提示MIG是CSFP的重要影响因素( $\beta=0.874, P=0.011$ )。ROC曲线分析显示MIG水平对CSFP具有较高的诊断价值,ROC曲线下面积(AUC)为0.793,敏感性为0.79%,特异性为76.0%,95%CI 0.714~0.872。结论 趋化因子CD40L,IFN- $\gamma$ 及MIG可能协同参与了炎症反应及血管动脉硬化过程,其中MIG作为CSFP的一个重要影响因素,参与了其发生发展的过程。

**关键词** 趋化因子;MIG;冠状动脉慢血流;冠状动脉疾病

**中图分类号** R 541.4

**文献标志码** A 文章编号 1000-1492(2023)01-0161-05  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.01.027

冠状动脉慢血流现象(coronary slow flow phenomenon, CSFP)是一种冠状动脉疾病(Coronary artery disease, CAD),指冠状动脉血管没有阻塞而远端造影剂充盈延迟的现象<sup>[1]</sup>,其发病机制尚未完全阐明,冠状动脉微循环障碍,内皮功能损伤和炎症反

应,氧化应激和动脉粥样硬化及血管活性物质失衡等可能参与其发生发展。CD40配体(CD40L)为一种跨膜蛋白,主要表达于活化的T细胞表面,干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )及肿瘤坏死因子 $\alpha$ (Tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等炎症因子可能通过激活转录因子AP-1和活化的T细胞核因子诱导T细胞表达CD40L。IFN- $\gamma$ 诱导的单核细胞因子(monokine induced by interferon-gamma, MIG),又称CXC型趋化因子9(CXCL9),是由IFN- $\gamma$ 诱导并通过与CXC趋化因子受体3型(CXCR3)相互作用而发挥其趋化功能的一种趋化因子。研究<sup>[2-3]</sup>发现IFN- $\gamma$ 和IFN- $\gamma$ 诱导的CXCR3趋化因子在冠心病患者中的表达增加,MIG水平与颈动脉内膜中层厚度独立相关<sup>[4]</sup>,且是冠心病发生和严重程度的重要危险因素<sup>[5]</sup>。为了进一步阐明趋化因子在CSFP中的作用,该研究分析了MIG与CSFP之间的相关性,为CSFP发生发展提供新的分子靶点。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取在2020年1月至2021年12月期间,本院心血管内科收住诉胸闷或胸痛症状,且临床初步考虑为冠状动脉粥样硬化性心脏病的患者,共134例。所有患者住院期间均在知情同意后接受冠状动脉造影检查,且既往未接受过该检查。根据CAG检查结果和CSFP定义将患者分为CSFP组(80例),非CSFP组(54例)。

**排除标准:**冠状动脉扩张;冠状动脉畸形和痉挛;冠状动脉内血栓形成;心脏瓣膜病;心肌病;急性或慢性心力衰竭或呼吸衰竭;结缔组织病;严重传染病;高血压心脏病(指由血压升高引起心脏结构和功能发生改变所导致的心脏病);肝肾功能不全和

2022-09-11 接收

基金项目:安徽省高校自然科学基金重大项目(编号:KJ2021ZD0026)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院心血管内科,合肥 230001

作者简介:梁有峰,男,博士,副主任医师,责任作者,E-mail:liangyouf@163.com

liver cancer compared with GG genotype ( $P < 0.05$ ). Stratification analysis showed that compared with the population with CG + GG genotype, the Korean population with CC genotype increased the risk of liver cancer by 3.331 times. **Conclusion** The single nucleotide polymorphism of HLA-A rs3132682 is correlated with the risk of liver cancer in Yanbian area.

**Key words** liver cancer; single nucleotide polymorphism; susceptibility