

# CFHY402H 基因与冠心病的相关性研究

高 磊 高大胜

**【摘要】** 冠心病是一种严重威胁人类健康心血管疾病。在动脉粥样硬化中补体系统参与炎症介导疾病的过程。补体系统中的补体因子 H(CFH) 不仅与炎症产生、组织损伤密切相关,也参与动脉粥样斑块的发生、发展。CFHY402H 基因是否参与粥样斑块发生,影响冠心病、心肌梗死的发生和进程,此文就其结构、生物学功能在心血管疾病中的作用机制、病理生理改变及诊断治疗等方面进行简要阐述。

**【关键词】** 血浆 CFH Y402H; 基因多态性; 动脉粥样硬化; 冠心病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.01.007

冠心病的发病率呈逐年上升趋势,现已成为心血管病中首要危险因素。在动脉粥样硬化的发生进展中,补体系统参与并发挥重要作用。动脉粥样硬化是一种炎症性疾病,补体及补体调节因子参与其中。补体因子 H(CFH) 是存在于血浆中的一种补体调节蛋白,是一种补体激活抑制剂,并且在人类早期动脉粥样硬化病变中被发现;由旁路途径活化和放大效应产生的重要抑制因子之一;通过对补体激活调节可阻止动脉粥样硬化的进展。关于 CFH 研究大多集中于对基因多态性的研究。CFHY402H 作为补体基因第 9 个外显子已被识别<sup>[1]</sup>,有回顾性研究表明,CFHY402H 基因多态性的风险增加与老年相关性的黄斑病变密切相关,风险越大,病变越重<sup>[2]</sup>。CFHY402H 基因多态性与冠心病之间关系的研究结论不一,本文对此研究状况作简要介绍。

## 1 CFHY402H 基因概述

CFH 基因位于 1q31,在 1 号染色体上编码的是 155kDa 的血清蛋白,共包含 23 个外显子,其中第 9 个外显子的核苷酸 1277 位置上的碱基 T 突变为碱基 C,使蛋白质的第 402 位编码子酪氨酸(Tyr)突变为组氨酸(His)即 Y402H。第 9 个外显子的编码基因具有蛋白多态性,Y402H 多态性位于 CFH 蛋白的 SCR7 受体区域内<sup>[3]</sup>,而这个区域是肝素和 C 反应蛋白(CRP)结合位点的相关区域,因而与 CFH 相互结合影响其对补体的抑制作用能力。补体系统可以有效防御感染,产生炎症反应,修复组织;CFH 作为一种重要的补体调节因子主要是通

过补体旁路途径发挥作用。补体抑制因子 H 是血浆蛋白,可通过组装 C3b 来激活受体表面,从而限制了补体的活性,加速 C3 替代途径的衰退。CFH 可以为 C3b、肝素以及唾液酸提供结合位点,使之发挥生物学效应<sup>[4]</sup>。CFH 与 CRP 有联系,与 CFH 结合的 CRP 也能够 C3 水平上抑制补体的放大,并且影响低密度脂蛋白在动脉粥样硬化斑块中的新陈代谢、调节免疫、炎症反应。

## 2 CFHY402H 与动脉粥样硬化

补体激活包括 3 条途径:补体经典途径、旁路途径、凝集素途径<sup>[5]</sup>。有研究表明,在人类正常冠状动脉血管内皮上无补体激活,但是在斑块病变之处,尤其是在易损斑块和破裂斑块处易通过补体经典途径和旁路途径来激活补体。补体经典途径可能是通过从粥样斑块中移除凋亡细胞和细胞碎片的方式来发挥保护作用<sup>[6]</sup>;补体旁路途径激活了外来病原体表面和细胞外的胆固醇,除经典途径外,与 CFH 结合的 CRP 也能够 C3 水平上抑制补体的放大,影响低密度脂蛋白在粥样斑块中的新陈代谢;凝集素途径激活补体是否参与粥样斑块发生,目前证据尚不足。在早期动脉粥样硬化损害的体外实验研究中表明,动脉内膜表面的补体激活仅限于 C3 水平,在动脉内膜表面表达 CRP 和 CFH, C5b-9 和细胞脂质表达于动脉内膜深层,此层 CFH 相对缺乏。C5b-9 或许是动脉粥样硬化进展的泡沫细胞所必要的物质,CRP 可以在促动脉粥样硬化和抗动脉粥样硬化的动脉壁上发挥平衡作用<sup>[1]</sup>。研究证明,CRP 可以预测男性和女性冠心病事件危险。还发现在接受冠脉造影的病人中补体抑制因子 H 与冠状动脉狭窄的严重程度有关联。在动脉粥样

硬化损伤中 CFH 病变所占比例大。而 Y402H 基因多态性或许会改变 CFH 对过量补体激活抑制作用的能力,导致补体相关的管壁损伤和动脉壁的破坏。因此,CFHY402H 基因的多态性可以影响到 CRP 补体依赖途径。组氨酸(His)Y402H 的替代影响了 CFH 与肝素、CRP 的结合,减弱补体激活对动脉粥样硬化的抑制作用,从而影响了补体激活的抗动脉粥样硬化作用。表明补体和补体调节蛋白在动脉粥样硬化的发病机制中发挥一定作用<sup>[7]</sup>。

### 3 CFH 及 CFHY402H 基因与冠心病

多项研究显示,CFH、CFHY402Y 与冠心病之间关联并不显著。在 CFH 与冠心病特征关系的研究中,血浆 CFH 水平在稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、急性心肌梗死组与正常对照组之间,及不同冠心病类型之间无显著性差异<sup>[8]</sup>。在一项大样本临床研究中,除了三酰甘油与 CFH 多态性有关外,CFH 基因多态性与冠心病的其他危险因素均无关<sup>[9]</sup>。Nicaud 等<sup>[10]</sup>的 2 个大规模 CFH 基因多态性与冠心病的之间相关性队列研究,在冠心病病例中,基因型或等位基因频率两者无明显不同,CFH 基因多态性与冠心病之间缺乏联系。对国内普通人群中 CFHY402H 基因多态性与冠心病易感性之间关系的研究表明,CFHY402H 多态性与冠心病风险无相关性<sup>[11,12]</sup>,但证据尚不充分。

Pulido 等<sup>[13]</sup>对在 1 年内接受冠脉造影检查确诊的病人进行 CFH 基因 Y402H 变异性研究,对 CFHY402H 变异性和 LOC387715 基因位点 A69S 变异性通过限制性片段长度多态性进行检查,用多元回归模型评估冠心病中 CFH 与 LOC 基因变异性之间的联系,结果显示,CFH 基因型或许与冠心病存在独立联系,但数据没有显示统计学差异。

对早发冠心病之间相关性进行临床调查发现,CFHY402H 基因型频率分布与对照组无统计学意义,说明 CFHY402H 多态性与早发冠心病易感性无相关性<sup>[14]</sup>。另一项对爱尔兰人口组成的家庭群体成员研究也表明,CFH 基因遗传变异性与早发冠心病之间无明显相关性<sup>[15]</sup>。然而,有研究发现在中国人群中,CFHY402H 多态性与早发型冠心病之间有关联<sup>[16]</sup>。

Volcik 等<sup>[17]</sup>对 CFHY402H 多态性与心血管疾病之间的联系是依赖高血压状态进行研究,认为 CFH 参与动脉粥样硬化的补体抑制过程。在社区大样本群体动脉粥样硬化风险中评价 CFHY402H 多态性与冠心病、缺血性脑卒中、颈动脉壁内膜至

中膜厚度的关系,结果显示在患有冠心病的白种人及非裔美国人中的基因型与高血压有着显著交互效应。进一步分析冠心病事件,在有高血压的白种人中携带的 402H 等位基因型是一个预测冠心病事件的重要因子。CFH402H 等位基因与冠心病、缺血性脑卒中事件风险增高白种人有关联,在依赖高血压状态上有强的关联。

Pai 等<sup>[1]</sup>的 CFHY402H 多态性在男性和女性冠心病中联系的临床研究,对人群进行职业分层,结果显示,CFH Y402H 的多态性在女性冠心病风险中呈负相关,在男性中没体现。在早期冠心病中,这种相反关联在男女性中一直很明显。进一步分析发病年龄显示,Y402H 的多态性在男女性冠心病早期的风险均呈负相关。这对冠心病发病年龄可能是一个重要补充。

### 4 CFHY402H 与心肌梗死

国外关于 CFHY402H 多态性与心肌梗死的相关性研究不多,说法不一。国内研究发现吸烟、高血压、性格急躁的人群是中国北方汉族人群急性冠脉综合征发病的危险因素,而临床研究表明 CFHY402H 可能不是此类人群急性冠脉综合征的易感因素,与其发生、发展无相关性<sup>[18]</sup>。Topol 等<sup>[19]</sup>针对 CFH 基因敏感性与心肌梗死之间的关系进行研究发现,CFH 参与动脉粥样硬化发生、发展,但大样本研究未发现 CFH 基因与心肌梗死存在直接联系,两者无相关性。在评估 CFH Y402H 多态性与 CRP 水平、冠心病、缺血性脑卒中、静脉血栓栓塞风险之间的关系中。对来自新西兰的男女性大样本前瞻性群体研究表明,CFH Y402H 多态性与增加的心肌梗死风险有关联。然而这些结果在横断面研究或病例对照研究中无一致性。其中只有一个前瞻性设计,其他设计类型的最终结果尚未明确,有待更多类型的群体研究<sup>[15]</sup>。一项前瞻性的高加索人队列研究中发现,遗传性 CFHY402H 多态性与心肌梗死风险的增加有关联<sup>[20]</sup>。然而另一项研究中,CFH Y402H 多态性对于心肌梗死来说没有携带易感性。CFHY402H 多态性与经典的心血管危险因素如糖尿病、高血压等均无相关性,与心肌梗死敏感性之间未发现相关性。另外,有关一些基因组详细的解析已经反映出染色体位点与冠心病或心肌梗死之间的关联,目前仅少数基因变异在心肌梗死的发病率上是已知的。观察研究 CFH Y402H 多态性的等位基因频率和基因型分布在冠心病中无显著差异。对患心肌梗死同类群体的两

组前瞻性研究中发现 CFH Y402H 多态性有不一致结果,因此,需要更多数据去评估这种变异性在心肌梗死的遗传病原学上的影响。CFH Y402H 变体是目前仅有的一个在前瞻性研究与心肌梗死有主动联系的因子,并正在实施全基因组关联性研究。

有研究表明,Tyr402His 的多态性在无冠心病病史的参与者中与心肌梗死风险增加相关。总胆固醇水平、糖尿病、吸烟等高危因素可以改变 Tyr402His 的多态性与心肌梗死风险之间的影响效果。CFH Tyr402His 的多态性与传统的心血管危险因素无相关,或者与血清 CRP 水平无相关,这些因素的调整并没有从本质上改变心肌梗死的风险<sup>[4]</sup>。

## 5 小结

不同人种及不同性别的 CFHY402H 多态性与冠心病可能存在不一样的相关性,但关联程度如何,如何影响冠心病的发生、发展现在还不明确,在冠心病诊断和治疗方面有无关联,这些都需要进一步深入研究。在不久将来 CFHY402H 基因的作用可能在基因诊断、治疗冠心病方面有更广泛的应用。

## 参 考 文 献

- [1] Pai JK, Manson JE, Rexrode KM, et al. Complement factor H (Y402H) polymorphism and risk of coronary heart disease in US men and women [J]. Eur Heart J, 2007, 28(11):1297-1303.
- [2] Liang X, Cui L, Gu H, et al. Interaction of susceptibility genes in patients with exudative age-related macular degeneration[J]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi, 2012, 48(3): 241-245.
- [3] 袁海军,袁梅,曾高峰. CFH 1277T>C 多态性与不稳定型心绞痛的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(12): 1024-1026.
- [4] Mello E, Falsini B, Zuppi C, et al. Rapid detection of CFH (p. Y402H) and ARMS2 (p. A69S) polymorphisms in age-related macular degeneration using high-resolution melting analysis[J]. Clinical Chemistry And Laboratory Medicine, 2012, 50(6): 1031-1034.
- [5] An GP, Zhang Y. CD59 but not DAF deficiency accelerates atherosclerosis in female ApoE knockout mice[J]. Molecular Immunology, 2009, 46(8-9): 1702-1709.
- [6] Speidl WS, Kastl SP, Huber K, et al. Complement in atherosclerosis: friend or foe [J]. Thromb Haemost, 2011, 9(3): 428-440.
- [7] Kardys I, Klaver CC, Despriet DD, et al. A Common Polymorphism in the complement factor H gene is associated

with increased risk of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(8):1568-1575.

- [8] 杨志寅,张金国. 冠心病人格特征与血浆补体因子 H 的相关性研究[J]. 中华行为医学杂志, 2010, 19(11): 967-969.
- [9] Sofat R, CasasJP, KumariM, et al. Genetic variation in complement factor H and risk of coronary heart disease: eight new studies and a meta-analysis of around 48,000 individuals [J]. Atherosclerosis, 2010, 213(1):184-190.
- [10] Nicaud V, Francomme C, Ruidavets JB, et al. Lack of association between complement factor H polymorphisms and coronary artery disease or myocardial infarction. [J]. Int J Molec Med, 2007, 85(7): 771-775.
- [11] 高东升,杨志寅,崔芬. CFHY402H 基因多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性研究[J]. 新医学, 2010, 41(4): 237-240.
- [12] Zhang HF, Wang JF, Wang Y, et al. Complement factor H Y402H gene polymorphism and coronary heart disease susceptibility: a meta-analysis [J]. Molecular Biology Reports, 2011, 38(5): 2933-2938.
- [13] Pulido JS, McConnell JP Lennon RI, et al. Relationship between age-related macular degeneration-associated variants of complement factor H and LOC387715 with coronary artery disease[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2007, 82(3): 301-307.
- [14] 孙彩琴,陈忠,马根山. 补体因子 1277T/C 基因多态性与早发冠心病的相关性研究[J]. 交通医学, 2008, 22(6): 606-608.
- [15] Meng W, Hughes A, Patterson CC, et al. Genetic variants of Complement factor H gene are not associated with premature coronary heart disease: a family-based study in the Irish population[J]. BMC Medical Genetics, 2007, 8(3): 62.
- [16] Qian Q, Chen Z, Ma G, et al. Complement factor H Y402H polymorphism, plasma concentration and risk of coronary artery disease[J]. Molecular Biology Reports, 2009, 36(6): 1257-1261.
- [17] Volcik KA, Ballantyne CM, Braun MC, et al. Association of the Complement Factor H Y402H Polymorphism With Cardiovascular Disease Is Dependent Upon Hypertension Status; The ARIC Study[J]. Am J Hypertens, 2008, 21(5): 533-538.
- [18] 杨志寅,高东升. 急性冠脉综合征的遗传及行为因素分析[J]. 济宁医学院学报, 2010, 33(2): 112-113.
- [19] Topol EJ, Smith J, Plow EF, et al. Genetic susceptibility to myocardial infarction and coronary artery disease[J]. Human Molecular Genetics, 2006, 15(2): 117-123.
- [20] Stark K, Neureuther K, Sedlacek K, et al. The common Y402H variant in complement factor H gene is not associated with susceptibility to myocardial infarction and its related risk factors[J]. Clin Sci, 2007, 113(4): 213-218.

(收稿:2012-07-31 修回:2012-10-14)

(本文编辑:金谷英)