

第三型間質金屬蛋白酶-1171 5A/6A 基因突變在台灣族群「急性冠狀動脈症候群」病患中基因型與表現型之間的相關性研究

Genotype-phenotype Association of Matrix Metalloproteinase-3 Polymorphism and Its Synergistic Effect with Smoking on the Occurrence of Acute Coronary Syndrome

劉秉彥^{1,2} 李貽恆¹ 詹世鴻^{1,2} 林立人¹ 蔡良敏¹ 吳華林³ 施桂月³ 陳志鴻¹

1 國立成功大學附設醫院 心臟血管內科

2 國立成功大學醫學院 臨床醫學研究所博士班

3 國立成功大學醫學院 生物化學及分子研究所

背景: 在心肌梗塞形成的病理機轉中，斑塊的不穩定及破裂，被公認是相當重要的因素。有一類重要的蛋白酶，間質金屬蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)，被認為是促成內皮細胞層上纖維帽不穩定與結構鬆散，導致血斑塊裂縫形成，而產生心肌梗塞或急性冠狀動脈症候群 (Acute coronary syndrome, ACS) 的重要因子。過去我們已經證實 MMP3-1171 5A/6A 基因型變異和臺灣人心肌梗塞有相關性。我們想進一步了解這種基因是否和 ACS 及血管狹窄嚴重度有相關性。

方法及研究對象: 我們將 650 位第一次被診斷為 ACS 的病患列入研究組中，經病患同意後，抽取其血中 DNA 及血清檢體。並由 PCR 的方法擷取了在-1171 附近約 100bp 的 DNA，經直接 DNA 定序的方法讀取這段基因的序列。部分病患在發病後的兩週內會進行心導管的檢查，冠狀動脈狹窄若在 50% 以上，認定為是陽性。對照組的 350 位正常人則經由健康檢查病房來收集，這些正常人心電圖檢查正常，同時過去也沒有冠狀動脈疾病的任何相關病史。不管是研究組或對照組，他們都是居住於台灣地區的漢族。

結果: 將各病患傳統的心臟病危險因子導入作第一次單變數分析，高血壓，糖尿病及抽煙，疾病組均較多 (28.0% vs. 17.3%, $p=0.027$; 16.8% vs. 4.6%, $p=0.032$; 76.0% vs. 44.5%, $p<0.001$)。由 χ^2 方式統計出：在急性冠狀動脈心臟病基因與健康控制組在 5A 基因的分佈比率上有明顯差異 (ACS vs. control 29.0% vs. 18.0% odds ratio [OR] 1.86, 95% confidence interval [CI] 1.15 to 6.57, $p=0.01$)，在各次分組也有明顯不同的分佈比例 (5A5A: ACS vs. control 21.4% vs. 12.6%, OR 1.86, 95% CI 1.16 to 5.29, $p=0.02$; 5A5A+5A6A: ACS vs. control 37.7% vs. 24.0%, OR 1.91, 95% CI 1.21 to 3.98, $p=0.01$)。再將基因因子與這些危險因子共同分析後，我們發現除了高血壓、糖尿病和抽煙之外，MMP3 的 5A/6A 多形性變異仍是獨立而重要的急性冠狀動脈心臟病的危險因子 (OR 1.78, 95% CI 1.12-6.40,

p=0.02)。

我們分析不同疾病族群中，基因分布比例的不同時，發現 5A 基因在 ”ST 節上升的心肌梗塞組” 族群明顯比率較高。不僅如此， 5A 基因數目 (allele) 還與 MMP3 血中濃度高低，及冠狀血管狹窄嚴重度有正相關性 (both p values for trend=0.02)。我們進一步分析抽煙與否的次族群與基因之間的相關性時，更發現抽煙其實會和基因變異有著相乘的效果。在未抽菸病患群中，5A allele (5A5A or 5A6A) 病患危險度上升了 1.89 倍。而在抽煙族群中，若帶有 5A allele 時，危險度則大幅上升到 19.5 倍。

結論：從這個研究裡我們發現：在臺灣族群中，MMP3 基因的前驅區 5A/6A 多形性和 ACS 發生率之間，有明顯相關性存在。這個多形性變異、高血壓、糖尿病和抽煙等...均為獨立風險因素。MMP3 在不同種類的冠狀動脈血管疾病扮演不同角色。同時抽煙和這基因多形性之間，在 ACS 族群中危險性有明顯的加成效果。