



目的：检测LIPC基因多态性 - 250G>A和MMP-1基因多态性 - 1607insG对下肢动脉硬化闭塞症（ASO）过程的影响。

材料与方法。共有76人参加了该研究。第I组（n=34）包括在发病5年内出现严重下肢缺血的ASO病程不佳（进行性）的患者。第II组（n=34）包括有条件有利（非进行性）病程的患者。这些患者发病5年内没有出现严重下肢缺血，慢性缺血程度没有进展。对照组（n=8）包括所有血管盆中无动脉粥样硬化征象的健康志愿者。对患者进行了多态性LIPC-250G>A和MMP-1-

1607ins的基因分型。观察频率和期望频率之间的差异是根据皮尔逊卡方标准估计的，调整了可能性。

结果。通过对LIPC基因 - 250G>A多态性的研究，发现ASO患者组和健康志愿者组的观察频率和预期频率差异有统计学意义（ $p=0.013$ ）。第I组和第II组的评价也显示了观察频率和预期频率的差异（ $p=0.004$ ）。杂合载体（GA基因型）与ASO不良病程发展风险增加有关。风险比率=2133，95%置信区间为1214—3748。在分析MMP1基因多态性-1607insG时，第I组与第II组比较（ $p=0.128$ ），ASO患者组与健康志愿者比较（ $p=0.38$ ）均无统计学意义。

结论。LIPC

250G>A杂合携带与发展一种不利类型的ASO疗程的风险增加相关。对这一多态性的研究可用于新诊断的下肢动脉硬化闭塞症的患者，以确定疾病的预后，特别是年轻患者的早期表现和有沉重的遗传史。MMP1基因的多态性 - 1607insG对ASO的发病过程没有影响。

关键词：动脉粥样硬化；严重缺血；病程的预后；基因预测；多态性；LIPC-250G>A；MMP-1-1607insG

下肢动脉硬化闭塞症（ASO）是一种严重的、多因素的疾病，在某些情况下会导致不良后果——

严重缺血和截肢。重建手术的改进，血管内技术的进步在绝大多数情况下使能够解决缺血。然而，动脉粥样硬化进展为系统性疾病的问题仍然没有得到解决[1]。

在其临床过程中，ASO是多种多样的：在某些情况下，疾病是无症状的，这大大增加了及时发现难度。*间歇性跛行*是该病最常见的表现，可认为是一种有条件有利的病程类型。*下肢严重缺血*（CLI）的发展是一个不利的预测因素，无论是对肢体的保存还是对患者的生命[2]。严重下肢缺血患者的死亡风险为25%，尽管接受了充分的血管外科治疗，但在发生严重下肢缺血的第一年，截肢的风险高达30%[3]。急性肢体缺血作为ASO治疗的一种不利类型，也值得考虑急性动脉阻塞的发展。

从任何疾病病程的长期预测的观点来看，基因研究是最相关的[4]。到目前为止，在这一领域已经取得了巨大的进展，但还没有预测ASO过程的测试系统。

对肝脂肪酶基因（LIPC）的多态性 -

250G>A的研究表明，与胰岛素、低密度和极低密度脂蛋白水平的升高有关，反过来，这是动脉粥样硬化发展和进展的危险因素[5]。E. A.

Vil'ms等人（2012）记录了与这种多态性的A等位基因携带者相关的男性脂质代谢紊乱[6]。P.

Valdivielso等人（2007）研究发现，LIPC基因的多态性 - 250G>A的病理等位基因A是糖尿病患者发生ASO的易感因素[7]。

胶原酶家族的基质金属蛋白酶对多种疾病病程的影响一直是人们研究的热点。出版物致力于这些酶对结缔组织状态的影响[8, 9]。有证据表明，它们对动脉粥样硬化斑块的

纤维覆盖具有破坏作用，导致其破裂，因此，随着急性冠状动脉综合征临床的发展，动脉血栓形成[10]。在D. E.

Ivanoshchuk等人（2018）的工作中，确定了不稳定动脉粥样硬化斑块中MMP-1浓度的增加[11]。文献分析表明，MMP-1基因的多态性 - 1607insG在ASO投影中尚未得到研究。

目的是研究LIPC基因250G>A多态性和MMP-1基因1607insG多态性对下肢动脉硬化闭塞症过程的影响。

材料与方法。

该研究是在俄罗斯卫生部高等教育大学联邦国家预算教育Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov的心血管、血管内X射线、手术外科和地形解剖学的临床基地进行的。该研究的实验室部分是在俄罗斯联邦卫生部Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov的联邦国家预算高等教育学院中央研究实验室的基础上进行的。这项研究得到了俄罗斯联邦预算教育高等教育机构Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov地方伦理委员会的批准。

共有76人参加了该研究。

第I组 (n=34) 包括一种不利（进展性）ASO类型的患者，这些患者在发病5年内出现CLI。

第II组 (n=34) 包括有条件有利（非进行性）病程的患者，这些患者在发病5年内没有发生CLI，慢性缺血程度没有进展。

纳入所有血管盆地无动脉粥样硬化征象的健康志愿者作为**对照组** (n=8)。

对研究患者进行了以下诊断试验：超声多普勒造影与踝肱指数测定，超声双扫下肢动脉及头臂动脉，血管造影（根据患者的指征）。患者按照2019年国家下肢动脉疾病诊疗建议进行治疗[12]。根据下肢动脉闭塞狭窄病变程度的患者特点见表1。

所得结果在Statistica 13.0软件（Stat Soft Inc.，美国）上进行统计处理。根据皮尔逊卡方准则、克莱默V准则、相对风险（RR）、RR的95%可信区间（CI）评估观察频率与期望频率的差值。假设比较指标的差异具有统计学意义的临界水平为 $p < 0.05$ 。

研究结果与讨论

当第I组和第II组进行比较（ $p = 0.128$ ），以及第I组和第II组与健康志愿者进行总体比较（ $n = 68$ ）时（ $p = 0.38$ ，表2），在分析MMP-1基因的多态性 - 1607insG时，根据Pearson卡方标准校正似然，观察频率与期望频率之间的差异无统计学意义。

对LIPC基因 - 250G>A多态性进行分析，发现在ASO患者组和健康志愿者组中，根据Pearson卡方标准（经似然调整后， $p = 0.013$ ，表3）进行比较时，观察频率和预期频率有统计学意义的差异；根据Kramer准则V的关系是正的（+0.335）。采用Pearson卡方标准评价第I组和第II组时，观察频率和期望频率也有显著性差异（ $p = 0.004$ ，表3）；根据PHI标准的关系是正的（+0.354）。

在讨论数据时，需要指出的是，根据Y. Chahirou等人（2018）的数据，肝脂肪酶是高密度脂蛋白代谢的关键酶，同时也参与了更能致动脉粥样硬化的组分—低密度脂蛋白的形成[13]。

文献描述了多态性 - 250G>A与胰岛素抵抗的发生和胰岛素水平升高的关系，这是动脉粥样硬化发生发展的另一个重要危险因素[6, 14]。W.

Bakker等人（2009）致力于确定高血糖、胰岛素抵抗和肥胖在内皮功能障碍发展中的作用，研究表明，肝脂肪酶活性的降低可导致动脉粥样硬化进程的进展[15]。我们的研究结果证实了这一事实，在一种不利类型的ASO患者（第I组）中，LIPC基因多态性 - 250 G>A病理等位基因A的携带者占优势。

P.

Valdivielso等人（2008年）的一项研究专门研究了这种多态性，研究显示糖尿病患者和A等位基因携带者的肝脂肪酶活性降低，然而，这一事实尚未在非糖尿病人群中进行研究[7]。杂合子携带者（GA基因型）与发生ASO不良病程的风险增加相关（根据我们的数据，HR=2133，95% CI 1214— 3748）。

第一个等位基因（GG基因型）的纯合子是正常的。根据我们的研究结果，该基因型在有条件有利ASO病程的患者中明显更常见（第II组）。

结论

1、LIPC - 250

G>A杂合携带与下肢动脉硬化闭塞症的不利类型发展风险增加相关。我们认为，这种多态性的研究可用于新诊断的下肢动脉粥样硬化患者，以确定疾病的预后，特别是在有早期表现的年轻患者和有沉重的遗传史的人。

2、MMP1基因的多态性 - 1607insG对下肢动脉硬化闭塞症的过程没有显著影响。

表 1研究下肢动脉闭塞-狭窄病变程度下肢动脉硬化闭塞症患者特点，n（组中比例）

下肢动脉床的损伤程度	主动脉髂段	髂股段	髂腘段
第I组（n=34）	3 (0.09)	8 (0.24)	23 (0.68)
第II组（n=34）	4 (0.12)	9 (0.26)	21 (0.62)
一共	7 (0.10)	17 (0.25)	44 (0.65)

表 2MMP1-1607insG基因型在研究组中的分布频率，n（组中比例）

研究组	基因型患者的数量			p
	1G/1G	1G/2G	2G/2G	
第I组（n=34）	6 (0.18)	22 (0.65)	6 (0.18)	0.128 ¹
第II组（n=34）	12 (0.35)	14 (0.41)	8 (0.24)	
对照组（n=8）	2 (0.25)	4 (0.50)	2 (0.25)	0.38 ²

注：¹—组间差异有统计学意义，²—第I组和第II组（n=68）的总体健康志愿者的差异有统计学意义

表 3LIPC—250G>A基因型在研究组中的分布频率，n（组中比例）

研究组	基因型患者的数量			p
	GG	GA	AA	
第I组（n=34）	10 (0.29)	24 (0.71)	0	0.004 ^{1,2}
第II组（n=34）	22 (0.65)	12 (0.35)	0	
对照组（n=8）	4 (0.50)	4 (0.50)	0	0.013 ³

注：¹—RR—2133， 95% CI 1214-3748，²—第I组和第II组间差异有统计学意义，³—第I组和第II组（n=68）的总体健康志愿者的差异有统计学意义