

## 中国人 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性与系统性红斑狼疮的相关性

徐安平<sup>1</sup>, 尹培达<sup>2</sup>, 苏晓燕<sup>1</sup> (中山大学附属第二医院肾内科, 广东 广州 510120; <sup>2</sup>中山大学附属第一医院肾内科, 广东 广州 510080)

**摘要:**目的 研究细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, *CTLA-4*) 基因启动子区 -1722 位点(T/C)多态性在中国南方地区汉族人群中的分布及其与系统性红斑狼疮 (SLE) 的相关性。方法 103 例患者诊断均符合 1982 年美国风湿病学会修订的 SLE 分类标准, 其中男 13 例, 女 90 例。正常对照组 110 例, 其中男 21 例, 女 89 例。全部研究对象均为无血缘关系的中国南方汉族人群。采用微量全血提取法, 从 EDTA 抗凝血中提取 DNA。应用聚合酶链反应 (PCR) 限制性片段长度多态性 (RFLP) 方法, 对所有 SLE 患者和正常对照者进行 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性检测。结果 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性在中国南方地区人群中普遍存在, 与正常对照组比较, SLE 患者 *CTLA-4* 基因 -1722 位点 TC 基因型频率明显升高 (42% vs 58%,  $P < 0.05$ ), CC 基因型频率明显降低 (25% vs 15%,  $P < 0.05$ ), TT 基因型频率虽有降低趋势, 但差异无显著性 (33% vs 27%,  $P > 0.05$ ); 而 SLE 患者等位基因频率和携带者频率分布均无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。在不同人种 *CTLA-4* 基因 -1722 位点基因型频率和等位基因频率分布存在差异。结论 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性与 SLE 明显相关, *CTLA-4* 基因可能是 SLE 的易感基因。

**关键词:** 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 基因; 多态性; 红斑狼疮, 系统性

中图分类号: R593.241 文献标识码: A 文章编号: 1000-2588(2004)10-1107-06

## Association of *CTLA-4* promoter -1722 polymorphism with systemic lupus erythematosus in Chinese

XU An-ping<sup>1</sup>, YIN Pei-da<sup>2</sup>, SU Xiao-yan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, Second Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China; <sup>2</sup>Department of Nephrology, First Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the possible association of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (*CTLA-4*) promoter -1722 polymorphism with systemic lupus erythematosus (SLE) in the population in southern China. **Methods** A total of 103 SLE patients (13 males and 90 females with an average age of 33.63±12.58 years) diagnosed according to the SLE diagnostic criteria of the American College of Rheumatology revised in 1982 and 110 healthy ethnically matched controls (21 males and 89 females with an average age of 27.49±8.60 years), all from southern China, were enrolled in the study. DNA was extracted from EDTA-treated blood samples according to the standard isolation procedure. The restriction fragment length polymorphism-polymerase chain reaction was used to analyze *CTLA-4* promoter-1722 polymorphism in SLE patients and healthy controls. **Results** Compared with the controls, the SLE patients had higher frequencies of TC genotype (42% vs 58%,  $P < 0.05$ ) and lower frequency of CC genotype (25% vs 15%,  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the frequencies of TT genotype, alleles and phenotypes between SLE patients and controls; however, significant differences in the frequencies of TT genotype and alleles of *CTLA-4* promoter -1722 were found among different races ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** *CTLA-4* promoter -1722 polymorphism appears to be associated with SLE susceptibility in southern Chinese population.

**Key words:** gene, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4; polymorphism; lupus erythematosus, systemic

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种常见的累及多系统多器官的自身免疫性疾病, 其免疫学特征为多克隆自身反应性 T、B 淋巴细胞的活化和多种自身抗体的产生, 而 T 淋巴细胞的活化在 SLE 的发生和发展中起着重要作用。细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, *CTLA-4*) 是 T 细胞活化的负性调

节因子, 与 B7 分子结合可抑制 T 细胞增殖、活化, 诱导 T 细胞耐受, 维持机体细胞 / 体液免疫平衡<sup>[1-3]</sup>。根据现有资料, *CTLA-4* 基因存在多位点的基因多态性, *CTLA-4* 基因多态性可影响 *CTLA-4* 分子的表达, 而 *CTLA-4* 功能和 (或) 表达异常可导致自身免疫性疾病的发生和发展。已有的研究表明, *CTLA-4* 基因多态性与一些自身免疫性疾病相关<sup>[4,5]</sup>。*CTLA-4* 基因 -1722 位点位于 *CTLA-4* 基因启动子区。近年来, 国外开始对 *CTLA-4* 基因 -1722 位点 (T/C) 多态性与类风湿性关节炎、SLE、1 型糖尿病及系统性硬化的关系进行研究<sup>[6-9]</sup>。目前有关汉族人群 *CTLA-4* 基因 -1722 位点 (T/C) 多态性与 SLE 相关性未见研究报道, 为此,

收稿日期: 2004-06-08

基金项目: 广州市科技计划项目 (2001-Z-129-02)

Supported by the Science Foundation of Guangzhou Municipality (2001-Z-129-02)

作者简介: 徐安平, 男, 副主任医师, 电话: 020-81332487, E-mail: Anpxu\_gzb@21cn.net

我们对中国广东地区汉族 SLE 患者和正常对照者进行 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性检测,探讨其基因多态性在中国南方地区汉族人群中的分布及其与 SLE 的相关性。

1 对象和方法

1.1 研究对象

103 例 SLE 患者来自中山大学附属第二医院和广州市其他综合性三甲医院,其诊断均符合 1982 年美国风湿病学会修订的 SLE 分类标准<sup>[10]</sup>。其中男 13 例,女 90 例,年龄 10~65 岁 (平均年龄 33.63±12.58 岁)。正常对照组 110 例,为健康献血者,其中男 21 例,女 89 例,年龄 18~51 岁 (平均年龄 27.49±8.60 岁)。全部研究对象均为无血缘关系的中国南方汉族人群。

1.2 方法

1.2.1 外周血 DNA 提取 试剂盒购自美国 Omega 公司,采用 Omega Bio-tek 公司微量全血提取法,从 EDTA 抗凝血中提取 DNA。

1.2.2 PCR 扩增目的基因片段 按照 Hudson 等<sup>[7]</sup>方法,从基因组 DNA 中扩增 *CTLA-4* 基因 -1722 位点的目的基因片段。所用 PCR 引物序列:上游引物为 5'CTAAGAGCATCCGCTTGACACT3';下游引物为 5'TTGGTGTGATGCACAGAAGCCTTTT3'。PCR 扩增条件:94℃变性 5 min 后,94℃ 30 s,60℃ 30 s,72℃ 45 s,35 个循环,最后 72℃ 延伸 8 min。PCR 扩增片段为 486 bp,包含启动子区 -1722 位点在内。

1.2.3 限制性片段长度多态性 (RFLP) 分析 取 PCR 扩增产物与限制性内切酶 *Bbv I*,于 37℃ 水浴 4 h 后,酶切产物以 3% 琼脂糖凝胶电泳分离。

1.3 统计学分析

*CTLA-4* 基因 -1722 位点基因型数目用直接计数法,计算等位基因数目。以 Hardy-Weinberg 平衡检验分析研究样本的群体代表性,计算每组的基因型频率和等位基因频率。计数资料用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为有显著性统计学意义。所有结果以 SPSS11.0 软件包进行统计分析。

2 结果

2.1 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性酶切结果

PCR 扩增片段为 486 bp,经限制性内切酶 *Bbv I* 消化和琼脂糖凝胶电泳后,*CTLA-4* 基因 -1722 位点各基因型酶切结果见图 1。图 1 示基因型 TT 纯合子酶切片段为 486 bp 1 条带,基因型 CC 纯合子酶切片段为 270 和 216 bp 2 条带,基因型 TC 杂合子酶切片段为 486、270 和 216 bp 3 条带。

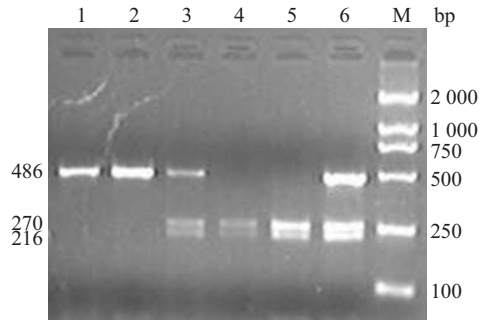


图 1 *CTLA-4* 基因 -1722 位点 *Bbv I* 酶切电泳图

Fig.1 *CTLA-4* promoter -1722 polymorphism

M: Marker; Lanes 1, 2: TT genotype; Lanes 3,6: TC genotype; Lanes 4,5: CC genotype

2.2 *CTLA-4* 基因 -1722 位点基因型的 Hardy-Weinberg 平衡检验

Hardy-Weinberg 平衡检验结果显示,SLE 组和正常对照组人群 *CTLA-4* 基因 -1722 位点基因型频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡 (SLE 组  $\chi^2=3.483, P>0.05$ ; 正常对照组  $\chi^2=2.787, P>0.05$ )。

2.3 SLE 患者 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性分析

与正常对照组比较,SLE 患者 *CTLA-4* 基因 -1722 位点 TC 基因型频率明显升高 (42% vs 58%,  $P=0.017, OR=0.718$ ), CC 基因型频率明显降低 (25% vs 15%,  $P=0.048, OR=1.748$ ), 而 TT 基因型频率虽有降低趋势,但无显著性差异 (33% vs 27%,  $P=0.378, OR=1.204$ )。SLE 组和正常对照组 *CTLA-4* 基因 -1722 位点等位基因频率和携带者频率总体分布则均无显著性差异 ( $P>0.05$ )。结果见表 1。

表 1 SLE 组与正常对照组 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性分布

Tab.1 *CTLA-4* promoter-1722 polymorphism in SLE patients and controls

Promoter-1722	Patient (n=103)	Control (n=110)	$\chi^2$	P	OR (95% CI)
Genotype	n (%)	n (%)			
TT	28(27)	36(33)	0.778	0.378	1.204 (0.795-1.822)
TC	60(58)	46(42)	5.747	0.017	0.718 (0.546-0.945)
CC	15(15)	28(25)	3.916	0.048	1.748 (0.992-3.080)
Allele					
T	116(56)	118(54)	0.307	0.579	0.953 (0.802-1.131)
C	90(44)	102(46)			0.898 (0.613-1.315)
Phenotype					
T	88(85)	82(75)	0.065	0.799	0.974 (0.793-1.196)
C	75(73)	74(67)			0.944 (0.608-1.466)

2.4 不同性别 SLE 患者 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性分析

SLE 组和正常对照组按性别分层后, 女性 SLE 患者与同性别正常对照者比较, 其 *CTLA-4* 基因 -1722 位点 TC 基因型频率明显升高 (59% vs 40%,  $P=0.014$ , OR=0.687), 而 TT 和 CC 基因型频率虽有降低趋势(27% vs 36%和 14% vs 24%), 但差异均无显

著性 ( $P>0.05$ ); 其等位基因频率和携带者频率总体分布则均无显著性差异 ( $P>0.05$ )。男性 SLE 患者与同性别正常对照者之间和男性与女性 SLE 患者之间及正常男性与女性对照者之间分别进行比较, *CTLA-4* 基因 -1722 位点各基因型频率、等位基因频率和携带者频率分布均无显著性差异 ( $P>0.05$ )。结果见表 2~4。

表 2 男性 SLE 组与男性正常对照组 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性分布

Tab.2 *CTLA-4* promoter-1722 polymorphism in male SLE patients and male controls

Promoter-1722	Patient (n=13)	Control (n=21)	$\chi^2$	P	OR (95% CI)
Genotype	n (%)	n (%)			
TT	4(31)	4(19)	0.613	0.434	0.619 (0.186-2.057)
TC	7(54)	10(48)	0.125	0.724	0.884 (0.451-1.735)
CC	2(15)	7(33)	1.329	0.249	2.167 (0.528-8.884)
Allele					
T	15(58)	18(43)	1.415	0.234	0.743 (0.8460-1.200)
C	11(42)	24(57)			0.550 (0.205-1.479)
Phenotype					
T	11(85)	14(67)	0.471	0.493	0.821 (0.472-1.430)
C	9(69)	17(81)			0.674 (0.218-2.085)

表 3 女性 SLE 组与女性正常对照组 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性分布

Tab.3 *CTLA-4* promoter-1722 polymorphism in female SLE patients and female controls

Promoter-1722	Patient (n=90)	Control (n=89)	$\chi^2$	P	OR (95% CI)
Genotype	n (%)	n (%)			
TT	24(27)	32(36)	1.796	0.180	1.348 (0.868-2.095)
TC	53(59)	36(40)	6.086	0.014	0.687 (0.506-0.932)
CC	13(14)	21(24)	2.435	0.119	1.634 (0.873-3.057)
Allele					
T	101(56)	100(56)	0.0002	0.990	1.001 (0.834-1.202)
C	79(44)	78(44)			1.003 (0.661-1.522)
Phenotype					
T	77(86)	68(76)	0.008	0.928	1.010 (0.810-1.260)
C	66(73)	57(64)			1.023 (0.632-1.655)

表 4 不同性别 SLE 组间与正常对照组间 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性分布

Tab.4 *CTLA-4* promoter-1722 polymorphism between male and female SLE patients and between male and female controls

Promoter-1722	Patient		$\chi^2$	P	Control		$\chi^2$	P
	Male (n=13)	Female (n=90)			Male (n=21)	Female (n=89)		
Genotype	n (%)	n (%)						
TT	4(31)	24(27)	0.097	0.756	4(19)	32(36)	2.206	0.137
TC	7(54)	53(59)	0.119	0.730	10(48)	36(40)	0.359	0.549
CC	2(15)	13(14)	0.008	0.928	7(33)	21(24)	0.849	0.357
Allele								
T	15(58)	101(56)	0.023	0.879	18(43)	100(56)	2.425	0.119
C	11(42)	79(44)			24(57)	78(44)		
Phenotype								
T	11(85)	77(86)	0.009	0.923	14(67)	68(76)	0.850	0.356
C	9(69)	66(73)			17(81)	57(64)		

2.5 正常对照组与其他种族 *CTLA-4* 基因 -1722 位点基因多态性分析

对中国汉族正常人群、韩国人<sup>[6]</sup>、西班牙人<sup>[11]</sup>、摩洛哥人<sup>[9]</sup>、美国白种人<sup>[7]</sup>和非洲裔美国人<sup>[7]</sup>之间分别进行比较,结果显示,与西班牙人、摩洛哥人、美国白种人和非洲裔美国人比较,中国人 *CTLA-4* 基因 -1722 位点各基因型频率和等位基因频率分布均有显著性差异 ( $P<0.05$ ),其 TT 基因型频率和 T 等位基因频率明显低于前者 ( $P<0.05$ ),而 TC 和 CC 基因型频率和 C 等位基因频率明显高于前者 ( $P<0.05$ );与韩国人比较,中国人 CC 基因型频率明显高于前者 ( $P<0.05$ ),但 TT 和 TC 基因型频率和等位基因频率

分布则无显著性差异 ( $P>0.05$ );韩国人与西班牙人、摩洛哥人、美国白种人和非洲裔美国人比较及西班牙人与摩洛哥人和美国白种人比较,他们的 *CTLA-4* 基因 -1722 位点各基因型频率和等位基因频率分布均有显著性差异 ( $P<0.05$ ),与中国人相似;西班牙人与非洲裔美国人比较和摩洛哥人与美国白种人比较,他们的 *CTLA-4* 基因 -1722 位点各基因型频率和等位基因频率分布均无显著性差异 ( $P>0.05$ );摩洛哥人与非洲裔美国人比较,其 TT 基因型频率和 T 等位基因频率明显高于后者 ( $P<0.05$ );美国白种人与非洲裔美国人比较,其 C 等位基因频率明显低于后者 ( $P<0.05$ ),而基因型频率则无显著性差异 ( $P>0.05$ )。结果见表 5。

表 5 不同人种 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性分布  
Tab.5 *CTLA-4* promoter-1722 polymorphism in different races

Promoter-1722	Chinese (n=110)	Korean (n=200)	Spaniard (n=194)	Moroccan (n=114)	American (Caucasian) (n=118)	Afro-American (n=31)
Genotype	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TT	36(33)	66(33)	150(77.3)	105(92)	108(91.5)	24(77.5)
TC	46(42)	103(51.5)	44(22.7)	9(8)	10(8.5)	5(16)
CC	28(25)	31(15.5)	0(0)	0(0)	0(0)	2(6.5)
Allele						
T	118(54)	235(58.8)	344(88.7)	219(96)	226(95.8)	53(85.5)
C	102(46)	165(41.2)	44(11.3)	9(4)	10(4.2)	9(14.5)

3 讨论

目前认为 SLE 是一种多基因遗传并受多种因素影响,以 T、B 淋巴细胞的异常活化为基础的自身免疫性疾病。T 细胞的激活需要两种信号刺激 (即双信号作用),第一信号来自抗原与 T 细胞受体的特异性结合,第二信号是抗原非特异性共刺激信号。第二信号在 T 细胞的活化上具有重要作用:若无共刺激分子提供第二信号,T 细胞识别抗原后不能充分活化,不能表现效应功能。CD28 作为正性共刺激分子,*CTLA-4* 作为负性共刺激分子,共同参与 T 细胞的活化过程,调节机体的免疫反应。

*CTLA-4* 表达于活化的 T 细胞,与 CD28 结构相似,同属免疫球蛋白超家族成员,二者竞争性与相同的配体 B7 结合。*CTLA-4* 通过与 B7 分子结合,传递阻止信号,对 T 细胞的活化、增值起负性调节作用,引起 T 细胞凋亡,而抑制免疫反应<sup>[12,13]</sup>。*CTLA-4* 的异常可导致自身免疫性疾病的发生。有研究发现,在 *CTLA-4* 基因缺陷小鼠,有淋巴细胞增生紊乱,出现大量活化的 T 细胞及自身免疫样的组织机构破坏,小鼠出生后很快死亡<sup>[13,14]</sup>。另有学者研究发现,给予 SLE 模型鼠 *CTLA-4* Ig 可以通过增强 *CTLA-4* 的作用来改善或阻止病变的发展<sup>[15,16]</sup>。在人类,人们已陆续发现 *CTLA-4* 基因多态性与多种自身免疫性疾病

有关,如 1 型糖尿病、自身免疫性甲状腺疾病、Grave 病、类风湿性关节炎和多发性硬化<sup>[5]</sup>,但 *CTLA-4* 基因多态性与 SLE 的相关性研究则结论不一<sup>[7,17,18]</sup>。

*CTLA-4* 基因存在多位点的基因多态性,如已有研究发现 *CTLA-4* 基因外显子 1 第 49 位点 A/G 的多态性和启动子区 -318 位点 T/C 的多态性,明显影响某些疾病的易感性。

目前有关 *CTLA-4* 基因启动子区 -1722 位点多态性与自身免疫性疾病相关性的研究报道不多,如 Barton<sup>[6]</sup>、Bouqbis<sup>[8]</sup>、Hudson<sup>[9]</sup>等分别对 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性与类风湿性关节炎、1 型糖尿病和系统性硬化的关系进行了研究,结果未发现相关性。*CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性与 SLE 的相关性则报道甚少,为此,本文对中国南方地区汉族 SLE 患者和正常对照者进行 *CTLA-4* 基因 -1722 位点基因多态性分析,结果显示:*CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性在中国南方地区人群中普遍存在,与正常对照组比较,SLE 患者 *CTLA-4* 基因 -1722 位点 TC 基因型频率明显升高 ( $P<0.05$ ),CC 基因型频率明显降低 ( $P<0.05$ ),而 TT 基因型频率虽有降低趋势,但差异无显著性 ( $P>0.05$ )。SLE 组和正常对照组 *CTLA-4* 基因 -1722 位点等位基因频率和携带者频率总体分布则均无显著性差异 ( $P>0.05$ )。

本文研究结果表明 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性与 SLE 明显相关, SLE 患者 TC 基因型频率明显高于正常对照者,提示其可能与 SLE 发病有关,而 CC 基因型频率明显降低则提示可能与其对 SLE 的抗病能力下降相关。

Hudson 等<sup>[7]</sup>对韩国 SLE 患者 *CTLA-4* 基因-1722 位点多态性进行了研究,结果显示 SLE 患者 TT 基因型频率明显高于韩国正常对照者( $P<0.05$ ),TC 和 CC 基因型频率及 C 等位基因频率则明显低于正常对照者( $P<0.05$ ),其结果与本文不一致。而 Fernandez-Blanco 等<sup>[9]</sup>发现西班牙 SLE 患者 C 等位基因频率明显高于正常对照者(11.2% vs 4.9%, $P<0.05$ ),且男性和女性患者分别与同性别正常对照者之间进行比较,结果相似。Fernandez-Blanco 的报道与 Hudson 研究结果相反,也与本文不一致。Fernandez-Blanco 认为其研究结果与 Hudson 的不同,可能与西班牙人和韩国人的 *CTLA-4* 基因 -1722 位点存在遗传差异有关。然而, Aguilar 等<sup>[11]</sup>报道另一组西班牙 SLE 患者的 *CTLA-4* 基因 -1722 位点各基因型频率和等位基因频率的分布与正常对照者比较,均无显著性差异( $P>0.05$ ),而西班牙正常对照者与韩国正常对照者比较,等位基因频率的分布有显著性差异( $P<0.05$ )。为何有不同结果尚不清楚。

虽然本文研究结果与以上 3 篇报道不一致,但本文与 Hudson 和 Fernandez-Blanco 的结论相似,即 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性与 SLE 明显相关,有必要深入研究。

本文对不同性别 SLE 患者和正常对照者 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性进行分析,按性别分层后,与同性别正常对照者比较,女性 SLE 患者 TC 基因型频率明显升高( $P<0.05$ ),与不分性别比较结果一致,而 TT 和 CC 基因型频率虽有降低趋势,但差异均无显著性( $P>0.05$ );其等位基因频率和携带者频率总体分布均无显著性差异( $P>0.05$ )。男性 SLE 患者与同性别正常对照者之间和男性与女性 SLE 患者之间及正常男性与女性对照者之间分别进行比较,*CTLA-4* 基因 -1722 位点各基因型频率、等位基因频率和携带者频率分布均无显著性差异( $P>0.05$ )。是否存在男女差异,由于本文研究的男性样本例数较少,尚不能定论,有待增加样本例数进一步研究。

为研究不同国家人种 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性分布,本文对中国汉族正常人群、韩国人、西班牙人、摩洛哥人、美国白种人和非洲裔美国人之间分别进行比较,结果显示,与西班牙人、摩洛哥人、美国白种人和非洲裔美国人比较,中国人 *CTLA-4* 基因 -1722 位点各基因型频率和等位基因频率分布均有

显著性差异( $P<0.05$ );与韩国人比较,中国人 CC 基因型频率明显高于前者( $P<0.05$ );韩国人与西班牙人、摩洛哥人、美国白种人和非洲裔美国人比较及西班牙人与摩洛哥人和美国白种人比较,他们的 *CTLA-4* 基因 -1722 位点各基因型频率和等位基因频率分布均有显著性差异( $P<0.05$ ),与中国人相似;摩洛哥人与非洲裔美国人比较,其 TT 基因型频率和 T 等位基因频率明显高于后者( $P<0.05$ );美国白种人与非洲裔美国人比较,其 C 等位基因频率明显低于后者( $P<0.05$ ),而基因型频率则无显著性差异( $P>0.05$ )。研究结果说明在不同人种 *CTLA-4* 基因 -1722 位点基因型频率和等位基因频率的分布存在差异,是否与某些疾病的易感性有关,尚需进一步研究。

总之,本文研究结果表明 *CTLA-4* 基因 -1722 位点多态性在中国南方地区人群中普遍存在,该位点多态性与 SLE 明显相关,提示 *CTLA-4* 基因可能是 SLE 的易感基因。在不同人种 *CTLA-4* 基因 -1722 位点基因型频率和等位基因频率分布存在差异,其意义尚待研究。

#### 参考文献:

- [1] Greenwald RJ, Latchman YE, Sharpe AH. Negative co-receptors on lymphocytes [J]. *Curr Opin Immunol*, 2002, 14(3): 391-6.
- [2] Salomon B, Bluestone JA. Complexities of CD28/B7: CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19(2): 225-52.
- [3] Eagar TN, Karandikar NJ, Bluestone JA, et al. The role of CTLA-4 in induction and maintenance of peripheral T cell tolerance [J]. *Eur J Immunol*, 2002, 32(4): 972-81.
- [4] Johnson GC, Esposito L, Barratt BJ, et al. Haplotype tagging for the identification of common disease genes [J]. *Nat Genet*, 2001, 29(2): 233-7.
- [5] Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA-4 in autoimmune diseases—a general susceptibility gene to autoimmunity [J]? *Genes Immun*, 2000, 1(3): 170-84.
- [6] Barton A, Jury F, Eyre S, et al. Haplotype analysis in simplex families and novel analytic approaches in a case-control cohort reveal no evidence of association of the *CTLA-4* gene with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(3): 748-52.
- [7] Hudson LL, Rocca K, Song YW, et al. *CTLA-4* gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus: a highly significant association with a determinant in the promoter region [J]. *Hum Genet*, 2002, 111(4-5): 452-5.
- [8] Bouqbis L, Izaabel H, Akhayat O, et al. Association of the *CTLA-4* promoter region (-1661G allele) with type 1 diabetes in the South Moroccan population [J]. *Genes Immun*, 2003, 4(2): 132-7.
- [9] Hudson LL, Silver RM, Pandey JP. Ethnic differences in cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 genotype association with systemic sclerosis [J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(1): 85-7.
- [10] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*,

- 1982, 25(11): 1271-7.
- [11] Aguilar F, Torres B, Sanchez-Roman J, *et al.* CTLA4 polymorphism in Spanish patients with systemic lupus erythematosus [J]. Hum Immunol, 2003, 64(10): 936-40.
- [12] Dariavach P, Mattei MG, Golstein P, *et al.* Human Ig superfamily *CTLA4* gene: chromosomal localization and identify of protein sequence between murine and human CTLA4 cytoplasmic domains [J]. Eur J Immunogenet, 1988, 18(12):1901-5.
- [13] Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, *et al.* Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in CTLA-4 [J]. Science, 1995, 270(5238): 985-8.
- [14] Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, *et al.* Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4 [J]. Immunity, 1995, 3(5):541-7.
- [15] Takiguchi M, Murakami M, Nakagawa I, *et al.* CTLA4 IgG gene delivery prevents autoantibody production and lupus nephritis in MRL/lpr mice [J]. Life Sci, 2000, 66(11): 991-1001.
- [16] Wang X, Huang W, Mihara M, *et al.* Mechanism of action of combined short-term CTLA4 Ig and antiCD40 ligand in murine systemic lupus erythematosus [J]. J Immunol, 2002, 168(4): 2046-53.
- [17] Heward J, Gordon C, Allahabadia A, *et al.* The A-G polymorphism in exon 1 of the *CTLA-4* gene is not associated with systemic lupus erythematosus [J]. Ann Rheum Dis, 1999, 58(3): 193-5.
- [18] Lee YH, Kim Yr, Ji JD, *et al.* Polymorphisms of the CTLA-4 exon 1 and promoter gene in systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2001, 10(9): 601-5.
- [19] Fernandez-Blanco L, Perez-Pampin E, Gomez-Reino JJ, *et al.* A CTLA-4 polymorphism associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(1): 328-9.

(责任编辑:陈望忠)

## 左冠窦消融治疗左室反复性单型性室速 1 例报告

### Radiofrequency catheter ablation at left coronary cusp for left ventricular repetitive monomorphic tachycardia: report of one case

崔英凯, 彭健, 黄晓波, 贾满盈, 孟素荣 (南方医科大学南方医院心内科, 广东 广州 510515)

关键词: 导管消融术; 心动过速, 室性; Valsalva 窦

中图分类号: R541.7; R540.46 文献标识码: B 文章编号: 1000-2588(2004)10-1112-01

#### 1 临床资料

患者男, 70 岁, 因反复发作心悸、气促 1 年入院。入院前曾多次行 24 h 动态心电图检查, 诊断为频发室性早搏伴短阵室速。室早达 40 697 个/24 h, 室速发作时心率平均 145 次/min。门诊给予口服抗心律失常药物治疗。1 年来先后服用心律平、可达龙治疗 (服药时间均大于 3 个月), 症状无好转。患者发作时心电图表现为单一型室速, 呈不典型左束支阻滞型, 电轴向左下。患者无病毒性心肌炎病史。超声心动检查心脏各房室腔及瓣膜正常。入院后行冠脉造影检查: 冠状动脉未见异常。随行射频消融治疗, 将大头电极置于右室流出道, 刺激图形较发作图形相差较远。后于左冠窦处标测, 刺激图形与发作图形完全相符。予 15 W 消融 60 s 后室性早搏消失, 心电图无 ST-T 改变。巩固放电 120 s。消融后两周再次行 24 h 动态心电图检查未发现室早及室速。

#### 2 讨论

以左束支阻滞图形为特征的单型性室速的起源部位多位于右室流出道, 但有少数病人位于左室流出道或左冠窦。据报

道这部分病人体表心电图特点如下: (1)室速发作时为左束支阻滞型, 额面电轴向下。(2)V1 为“rS”或“RS”, V2、V3 迅速过渡为“R”<sup>[1-3]</sup>。对于有上述心电图特征的病人, 室速发作多为触发机制引起, 药物治疗效果往往不明显, 射频消融是最佳的选择<sup>[4]</sup>。术中可以根据病人室速发作时的图形特征来决定直接从动脉进入左室流出道或左冠窦成功进行标测和消融。

#### 参考文献:

- [1] Hu D, Guo C, Yang J, *et al.* Left ventricular tachycardia originating near the left main coronary artery [J]. J Intervent Cardiac Electrophysiol, 2000, 4(2): 423-6.
- [2] Callans DJ, Menz V, Schwartzman D, *et al.* Repetitive monomorphic tachycardia from the left ventricular outflow tract: electrocardiographic patterns consistent with a left ventricular site of origin [J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 29(5): 1023-7.
- [3] Shah MJ, Radhakrishnan N, Ravikumar M. Successful radiofrequency ablation of atypical left ventricular outflow tachycardia guided by epicardial activation signals [J]. Pediatr Cardiol, 2002, 23(1): 95-9.
- [4] Tang K, Ma J. Radiofrequency catheter ablation at the left coronary cusp in treatment of repetitive monomorphic tachycardia of the left ventricular outflow tract [J]. Chin Med J (Engl), 2004, 117(2): 168-71.

收稿日期: 2003-12-06

作者简介: 崔英凯 (1975-), 男, 在读硕士研究生, 主治医师, 电话: 020-61641508, E-mail: cykwlp@163.com