

- vents oxidative stress and progression to advanced heart failure[J]. Clin Sci: Lond, 2014, 127(5): 331-340
- 2 Hafstad AD, Nabeebaccus AA, Shah AM. Novel aspects of ROS signaling in heart failure[J]. Basic Res Cardiol, 2013, 108(4): 359
- 3 Hingtgen SD, Tian X, Yang J, *et al.* Nox2 - containing NADPH oxidase and Akt activation play a key role in angiotensin II - induced cardiomyocyte hypertroph[J]. Physiol Genomics, 2006, 26(3): 180-191
- 4 Cheng TH, Shih NL, Chen CH, *et al.* Role of mitogen - activated protein kinase pathway in reactive oxygen species - mediated endothelin - 1 - induced beta - myosin heavy chain gene expression and cardiomyocyte hypertrophy[J]. J Biomed Sci, 2005, 12(1): 123-133
- 5 严丽, 李永胜, 梁黔生, 等. 丹参酮IIA 磺酸钠对大鼠肥厚心肌血管紧张素受体及 STAT3 的影响[J]. 中草药, 2010, 41(4): 588-592
- 6 曾武涛, 陈伟燕, 冷秀玉, 等. AVE0991 改善大鼠心肌梗死后心室重塑和心功能[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 2: 89-94
- 7 李春, 王勇, 欧阳雨林, 等. 益心解毒方对心力衰竭气虚血瘀证大鼠血流动力学影响的实验研究[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(5): 577-583
- 8 王勇, 李春, 啜文静, 等. 血管紧张素 II - NADPH 氧化酶 - 活性氧通路在慢性心肌缺血血瘀证中作用的实验研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(10): 2265-2268
- 9 Wang X, Cui L, Joseph J, *et al.* Homocysteine induces cardiomyocyte dysfunction and apoptosis through p38MAPK - mediated increase in oxidant stress[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 52(3): 753
- 10 Zhang L, Jiang H, Gao X, *et al.* Heat shock transcription factor - 1 inhibits H₂O₂ - induced apoptosis via down - regulation of reactive oxygen species in cardiac myocytes[J]. Mol Cell Biochem, 2011, 347(1/2): 21
- (收稿日期: 2014-10-31)
(修回日期: 2014-11-19)

新疆哈萨克族、汉族心房颤动血栓栓塞与 PS 基因多态性及可溶性 P - 选择素相关性研究

古丽米拉·米尔扎 刘志强 马尔加恩·巴克依 木胡牙提·乌拉斯汉

摘要 目的 研究新疆维吾尔自治区哈萨克族、汉族心房颤动(以下简称房颤)合并血栓栓塞 P - 选择素(P - selectin, PS)基因在 2123C/G、Thr715Pro 位点多态性与可溶性 P - 选择素(soluble P - selectin, sPs)血浆水平的相关性。**方法** 收集新疆维吾尔自治区哈萨克族 248 例(其中病例组 98 例,对照组 150 例)、汉族 340 例(其中病例组 121 例,对照组 219 例),采用聚合酶链反应 - 限制性片段长度多态性法(PCR - RFLP)进行 PS 基因 2123C/G、Thr715Pro 位点多态性直接 DNA 序列分析,ELISA 法测定血浆 sPs 水平。**结果** 哈萨克族、汉族人群 PS 基因 2123C/G 位点基因型和等位基因频率分布差异无统计学意义($P=0.064$, $P=0.453$),汉族、哈萨克族房颤合并血栓栓塞患者 sPs 血浆水平与房颤患者差异有统计学意义($P=0.000$)。汉族、哈萨克族人群未检测出 Thr715Pro 基因多态性。sPs 血浆水平与 2123C/G 基因多态性有明显相关性,GG 基因型的 sPs 水平显著高于 CG + CC 基因型($P<0.05$)。**结论** PS 基因多态性与血浆 sPs 水平或血栓栓塞事件相关,房颤患者并发血栓栓塞事件可能存在遗传易感性。

关键词 心房颤动 可溶性 P - 选择素 基因多态性

中图分类号 R394

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.010

Association of PS Gene Polymorphism with Soluble P - selectin Levels and Atrial Fibrillation Thromboembolism in Kazaks and Hans of Xinjiang. Mierza Gulimila, Liu Zhiqiang, Bakeyi Maerjiang, *et al.* Cardiac Center, The First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Xinjiang 830054, China

Abstract Objective To investigate the association of the 2123C/G and Thr715Pro polymorphisms of P selectin (PS) with plasma levels of soluble P - selectin in Han and Kazak patients with atrial fibrillation (AF) coupled with thrombosis in Xinjiang. **Methods** Totally 248 age - and sex - matched Kazak subjects (150 control subjects and 98 AF patients) and 340 Han subjects (219 control subjects and 121 AF patients) were enrolled. Polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism (PCR - RFLP) and direct DNA sequence analysis were used to investigate 2123C/G and Thr715Pro polymorphisms. ELISA method was used to determine plasma

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260036)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院心脏中心

通讯作者:木胡牙提·乌拉斯汉,电子信箱:muhuyati@163.com;刘志强,电子信箱:2556295331@qq.com

levels of sPs. **Results** Plasma sPS levels showed significant difference between Han and Kazak case and control groups ($P=0.000$). The frequency distribution of the 2123C/G and the allele showed no significant differences between Kazak and Han population ($P=0.064, P=0.453$). Thr715Pro did not show any polymorphism in the two populations. Plasma sPS levels were significantly associated with the 2123C/G polymorphism, and significantly higher in the patients with GG genotype than in those with GC or CC genotype ($P<0.05$). **Conclusion** PS gene polymorphisms are associated with plasma levels of sP-selectin, suggesting that the patients with nonvalvular AF and thromboembolic events may have genetic susceptibility.

Key words Atrial fibrillation; Soluble P-selectin; Gene polymorphism

心房颤动(以下简称房颤)是目前最常见的心律失常,房颤患者最严重的并发症是血栓栓塞,研究发现,房颤患者较正常人的血栓栓塞危险性高 5 倍,是导致房颤患者致残率和病死率增加的主要原因^[1]。某研究表明,非瓣膜性房颤患者发生血栓栓塞并发症与其血小板功能改变密切相关^[2]。P-选择素作为选择素家族的成员,被认为是血小板活化的金标准,同时它也是内皮细胞活化的重要标志物,与多种疾病密切相关。近年来,研究结果显示,不同群体、个体的 P-选择素基因存在单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)变化,多态性可影响群体、个体血浆可溶性 P 选择素(soluble P-selectin, sPs)水平,也会影响血栓性疾病及心血管疾病发生的危险性,因此 PS 基因多态性与血浆中 sPs 水平存在相关性^[3]。美国研究者发现, Thr715Pro 和低水平的 sPs 有关^[4]。PS 基因 2123C/G 位点多态性在欧洲人种出现的频率较高,研究显示此位点与心血管系统疾病关系较密切,因此这个位点较早成为研究的热点^[5]。此项研究对哈萨克族、汉族非瓣膜性房颤并发血栓栓塞患者及非瓣膜性房颤患者进行 PS 基因 2123C/G、Thr715Pro 位点多态性的检测,从而了解 PS 基因多态性与汉族、哈萨克族人群的关联性。

对象与方法

1. 研究对象:汉族房颤合并血栓栓塞患者 121 例(汉族病例组),其中男性 65 例,女性 56 例,患者年龄 40~83 岁,平均年龄 61.02 ± 10.43 岁,哈萨克族房颤合并血栓栓塞患者 98 例(哈萨克族病例组),其中男性 48 例,女性 53 例,患者年龄 39~79 岁,平均年龄 53.33 ± 9.7 岁。病例来自 2011 年 1 月~2012 年 1 月在新疆医科大学第一附属医院住院患者。房颤是根据 2006 年 ACC/AHA/ESC 房颤防治指南的诊断标准进行评价。临床检查采用心电图,有时辅助床边遥测或霍尔特心电图记录。汉族房颤组 219 例(汉族对照组),其中男性 112 例,女性 107 例,年龄 32~87 岁,平均年龄 60.75 ± 9.45 岁,哈萨克族房颤组 150 例(哈萨克族对照组),其中男性 76 例,女性 74 例,患者年龄 40~76 岁,平均年龄 55.8 ± 9.39 岁。均为同一时期在医院且没有并发血栓栓塞的房颤患者。

纳入及排除标准:房颤合并血栓栓塞组纳入标准:研究对象以 ACC 和 AHA 2006 年《心房颤动治疗指南》的标准纳入:①心电图或 Holter 证实的房颤发作;②经胸超声心动图证实的非瓣膜性房颤患者;③满足下列条件之一:经头颅 CT 或 MRI 证实脑栓塞;房颤合并血栓栓塞组排除标准:瓣膜性心脏病,自身免疫性疾病,各种急、慢性感染,风湿活动,慢性肝病,肾病,恶性肿瘤,急性冠状动脉综合征等疾病。对照组房颤非血栓组纳入标准:均经询问病史,经 CT 或 MRI、彩色多普勒超声检查排除发生血栓事件的非瓣膜性心脏病心房颤动患者。两组在年龄、性别、体重指数、吸烟、高血压、糖尿病、甲亢病史等差异均无统计学意义,所有研究对象均签署知情同意书。

2. 试验方法:收集清晨空腹外周肘静脉血 2ml,然后放置于 EDTA 抗凝管。(1)血清 sPs 浓度的测定:采用 ELISA 法测定血浆 sPs 水平(Invitrogen 公司),sPs 正常参考值为 0.97 pg/ml 。(2)基因组 DNA 的提取:研究对象外周血液样本均自肘静脉穿刺,抽至含有抗凝剂 EDTA 的真空管。用基因组 DNA 提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司)提取基因组 DNA,将其稀释至 $10 \text{ ng}/\mu\text{l}$ 进行分析。提取的 DNA 样本置于 -20°C 保存。(3)SNP 基因分型:先对两个人群 SNP 的每个基因型的 DNA 样本进行测序。引物由生工生物工程有限公司(上海)合成,PS 基因多态性的反应条件及引物序列(表 1)。20 μl 的 PCR 反应体系(其中 10 μl PCR 混合、2 μl 提取基因组 DNA、上游及下游引物各 0.5 μl 、7 μl ddH₂O)。PCR 由下列条件完成:在 95°C 温度下预变性 3min,在 95°C 变性 30s 下扩增循环 34 次,在 54.7°C (2123C/G) 和 52.8°C (Thr715Pro) 下退火 30s,在 72°C 温度下延伸 1min;扩增后,PCR 产物 72°C 变性 5min,在 4°C 温度下冷却 1min 形成双链 DNA。PCR 反应均在 96 孔板 C1000 Thermal Cycler PCR System 上完成。取 10 μl PCR 扩增产物,在 37°C ,用 16h 孵育 10U Thr715Pro 位点 Hinc II 内切酶。2123C/G 位点的内切酶 Bpm I 10U 置于 30°C 恒温水浴消化 5h。反应终止后,在 2% 琼脂糖凝胶上电泳消化片段,染色由 EB 替代品完成,最后用凝胶成像系统判断结果。

3. 统计学方法:统计处理应用 SPSS 17.0 统计软件。等位基因频率、基因型应用直接基因计数法,用 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验。计数资料用采用卡方检验,计量资料数据比较用 t' 检验、独立样本 t 检验。组间等位基因频率分布、基因型的比较应用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 PS 基因多态性引物序列

多态性	SNP 位点	等位基因	引物序列	内切酶
2123C/G	rs1800807	C/G	上游引物:5'-CCGTTTAATTAGC CAGTAGTGATG-3'	Bpm I
			下游引物:5'-CCGAAGTGTGGTATGTAGACTAG TAG-3'	
Thr715Pro	rs 6136	A/C	上游引物:5'-ATGAACTGCT CCAACCTCTG-3'	Hinc II
			下游引物:5'-CCCACATGAAAAATTG TACCTT-3'	

结 果

本研究为观察 SNPs 的 P-选择素基因与房颤的相关性,以汉族(121 例)、哈萨克族(98 例)房颤合并血栓栓塞患者及房颤患者(汉族 219 例,哈萨克族 150 例)为研究对象进行病例对照研究。病例组和对照组,在性别、年龄、体重指数、高密度胆固醇、低密度胆固醇、总胆固醇、甘油三酯、血浆纤维蛋白原水平之

间差异均无统计学意义($P>0.05$)。
1. PS 基因型:PCR 扩增产物大小 189bp(图 1), PS 基因在 2123C/G 位点多态性。因限制性内切酶 Pst I 酶切片段,有 3 种基因型,CG 型(189、106 和 76bp 3 条带),CC 型(106 和 76bp 2 条带)及 GG 型(189bp 1 条带)。未检测出 Thr715Pro 基因多态性(图 2)。

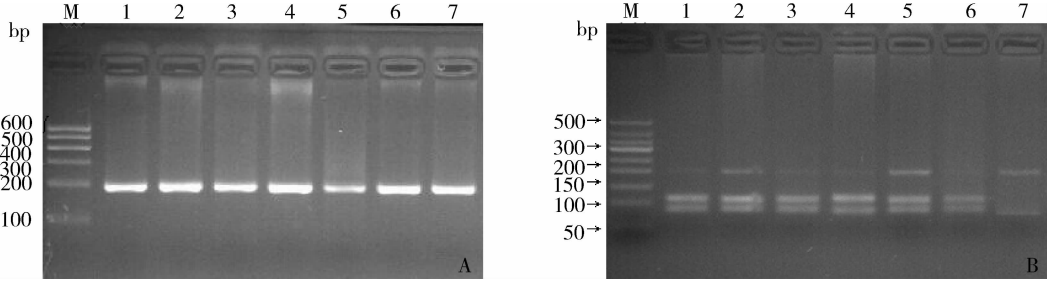


图 1 PS 基因 2123C/G 位点多态性电泳图

A. 长度为 189bp 的 2123C/G 位点 PCR 产物;B. 酶切后电泳图;1、3、4、6. CC 基因型;2、5. CG 基因型;7. GG 基因型;M. marker

2. sPs 浓度的检测:汉族及哈萨克族病例组(汉族 121 例,哈萨克族 98 例)和对照组(219 例汉族,150 例哈萨克族)sPs 浓度采用 ELISA 法测定,4 组比较差异有统计学意义($P=0.000$),分别为 42.3 ± 8.2 和 $36.2 \pm 8.4 \mu\text{g/ml}$ 。

3. 汉族和哈萨克族 PS 基因多态性:2123C/G 位点基因型分布和等位基因频率见表 2。

4. 血浆 sPs 浓度和 PS 基因多态性的关系:经分析 sPs 浓度和 2123C/G 基因型的关系,最终得出 GG 基因型的血浆 sPs 水平显著高于 CG + CC 基因型(表 3)。

讨 论

人类选择素家族定位在 1 号染色体长臂 21~24 上。编码 sP-selectin 的基因位于人类 1 号染色体(1q21~24)上,为一长 50kb 的 DNA 序列,由 17 个外显子和 16 个内含子组成,编码 789 个氨基酸^[6]。PS 基因的调控由顺式作用元件和其相应的转录因子协同完成,负责 PS 基础水平表达、在细胞因子作用下迅速诱导或抑制细胞 P-选择素的表达。目前欧美学者研究较多的主要是 2123C/G、Thr715pro、

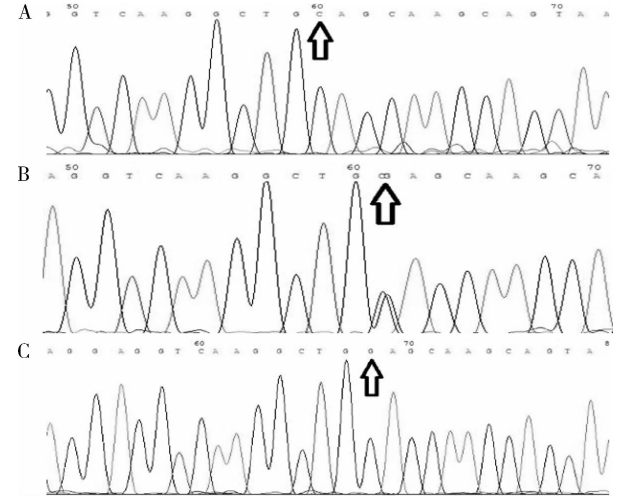


图 2 PCR 产物测序图谱

A. CC 型;B. CG 型;C. GG 型(箭头示突变)

1969A/G、Ser290Asn 等几个多态性位点^[6-9]。然而,中国研究人员关于 PS 基因多态性已有的数据表明,国人在启动子区域同样存在 2123C/G、1969G/A、Val168Met、1817T/C 基因多态性,但未发现 Thr715Pro 多态性。

表 2 汉族和哈萨克族 PS 基因多态性 2123C/G 位点基因型分布和等位基因频率的比较

组别	n	等位基因				基因型					HWE	
		C	G	χ^2	P	GG	CG	CC	χ^2	P	C	P
汉族	340	236(0.347)	444(0.653)	0.842	0.453	164(0.482)	140(0.412)	36(0.106)	6.421	0.0641	0.432	0.521
哈萨克族	248	198(0.399)	298(0.601)			97(0.391)	118(0.476)	33(0.133)				

表 3 汉族和哈萨克族 sPs 浓度在 2123C/G 基因型中的比较

组别		n	GG	CG + CC	sPs(GG) (μg/L)	sPs(CG + CC) (μg/L)	P
汉族	对照组	219	106(0.484)	113(0.516)	44.5 ± 6.7	35.5 ± 8.3	0.001
	病例组	121	58(0.479)	63(0.521)	48.6 ± 9.7	40.1 ± 7.2	0.000
	病例组 + 对照组	340	164(0.482)	176(0.518)	47.4 ± 9.0	37.8 ± 8.1	0.000
哈萨克族	对照组	150	59(0.393)	91(0.607)	45.2 ± 7.1	35.4 ± 7.4	0.000
	病例组	98	38(0.388)	60(0.612)	48.9 ± 8.2	37.6 ± 8.5	0.000
	病例组 + 对照组	248	97(0.391)	151(0.609)	47.1 ± 8.9	36.5 ± 7.9	0.000

sPs 水平升高可伴随着血栓形成,血栓形成时 sPs 浓度升高,而 sPs 浓度可能反应了体内有高凝状态,sPs 也是静脉血栓形成的重要标志。而且研究发现 PS 基因多态性与 sPs 水平增高及静脉血栓形成的危险性密切相关。而大部分有关 PS 基因多态性研究见于深静脉血栓或肺栓塞、脑栓塞等疾病。国外相关文献报道,Thr715Pro 多态性与循环 sPs 水平或血栓形成存在一定的关系^[7,10,11]。Barboux 等^[12]对 249 名欧洲白人进行 2123C/G、1969G/A、Thr715Pro 等 3 个位点的基因多态性的研究,结果发现 PS 基因以上位点多态性与血浆 sPs 有关。欧洲 Kee 等^[13]研究 P-选择素 Thr715Pro 多态性与心肌梗死的关系,发现心肌梗死组 Thr715Pro 等位基因频率较低,推测 Thr715Pro 可能是一个心肌梗死的保护因素。房颤对患者主要危害是发生缺血性脑卒中,也是房颤患者病死率增加的主要原因,非瓣膜病性房颤者发生脑卒中的危险性是无房颤者的 5~7 倍,而瓣膜病性房颤的脑卒中比例比窦性心律者高 17 倍。房颤的持续存在使缺血性脑卒中和全身栓塞事件的发生率显著增加。胡大一等^[14]在全国 18 家医院进行的房颤脑卒中病例对照研究显示,我国房颤脑卒中的发生率为 24.8%。Pongratz 等^[15]对非瓣膜性房颤患者血浆 P-选择素进行检测,发现有栓塞史或超声发现左心房血栓、左心房内云雾样阴影者,血浆 P-选择素高于其他患者。房颤患者中很难说明内皮功能紊乱是导致血栓形成的机制,但内皮功能紊乱可以与凝血机制协同导致血液高凝状态,房颤患者中的纤维蛋白原基因及 sPs 水平的改变可能对高凝状态的发展起到促进作用^[16]。因此房颤患者 sPs 浓度可能和血栓形成、血栓栓塞事件的发生率有密切关系。

本研究通过对 3 万哈萨克族人流行病学调查资

料显示,哈萨克族人群房颤的发生率约为 0.2%,远低于国人的房颤的患病率水平 0.77%,但不同的基因背景可能造成某些疾病不同的易感性。研究显示,哈萨克族及汉族人群 2123 G 等位基因频率分布差异无统计学意义(分别为 0.601 和 0.653),与 Zeng 等^[17]对中国汉族人群和藏族人群的研究结果较为相近(分别为 0.709 和 0.731),但与 Herrmann 等^[9]以北爱尔兰人群和法国人群为研究对象的 ECTIM 研究结果不同(分别为 0.386 和 0.470)。本研究也支持汉族、哈萨克族房颤合并血栓栓塞患者 2123C/G 基因多态性与 sPs 血清水平明显相关。然而,此次研究未检测出汉族、哈萨克族人群 PS 基因 Thr715Pro 位点具有多态性。但 Miller 等^[18]对南亚人、非洲黑人、白人 3 个种族健康人群进行研究,结果发现 Thr715Pro 位点 P 等位基因频率分别为 3.0%、0.8%、11.2%,且非洲黑人 P 等位基因频率罕见,但南亚人、白人携带 TP + PP 基因型的 sPs 血清水平明显低于 TT 基因型者,这种 Thr715Pro 位点多态性在不同地域及种族分布频率差异势必会对血浆 sPs 在房颤血栓栓塞的发生、发展中的作用造成一定影响。

随着分子生物技术的发展,Carter 等研究发现 α-纤维蛋白原 Thr312Ala 基因多态性可能会导致房颤患者心房内血凝块造成栓塞的易感性增加,这结果可能对鉴定房颤患者某些个体是否是并发血栓栓塞高危人群有重要意义。另外,可能涉及房颤血栓栓塞的 PS 基因多态性的研究,帮助我们从分子生物学水平及基因水平研究房颤并发血栓栓塞是存在遗传性与否。PS 基因高度多态性显示了遗传背景的多样性和复杂性。本研究在哈萨克族及汉族人群和欧洲人群之间有轻微的差异。该基因各个位点的多态性和 sPs 浓度,还与临床疾病发生的关系,需进一步探

讨。本研究样本量偏小,今后需要增加样本数,开展进一步研究。对房颤患者今后进行 PS 基因多态性研究,可能对房颤合并血栓栓塞提供新的治疗方向。

参考文献

- 1 李小鹰.老年心房颤动患者应用华法林的出血风险、影响因素与预防方法[J].中华心血管杂志,2011,39(3):285-288
- 2 Minamino T,Kitakaze M,Sanada S,*et al.* Increased expression of P-selectin on platelets is a risk factor for silent cerebral infarction in patient with atrial fibrillation[J]. Circulation, 1998, 98(17):1721-1727
- 3 Ay C, Jungbauer LV, Kaider A. *et al.* P-selectin gene haplotypes modulate soluble P-selectin concentrations and contribute to the risk of venous thromboembolism[J]. Thromb Haemost, 2008, 99(5):899-904
- 4 Lee DS, Larson MG, Lunetta KL, *et al.* Clinical and genetic correlates of soluble P-selectin in the community[J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(1):20-31
- 5 Wangner DD. P-selectin chases a butterfly[J]. Clin Invest, 1995, 95(5):1955-1997
- 6 Johnston GL, Bliss GA, Newman PJ, *et al.* Structure of the human gene encoding granule membrane protein-140, a member of the selectin family of adhesion receptors for leukocytes[J]. Biol Chem, 1990, 265(34):21381-21385
- 7 Ay C, Junghauer LV, Sailer T, *et al.* High concentrations of soluble P-selectin are associated with risk of venous thromboembolism and the P-selectin Thr715 variant[J]. Clin Chem, 2007, 53(7):1235-1243
- 8 Cihan A, Ralph S, Rainer V, *et al.* High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) [J]. Blood, 2008, 112(7):2703-2708
- 9 Herrmann SM, Ricard S, Nicaud V, *et al.* The P-selectin gene is

highly polymorphic: reduced frequency of the Pro715 allele carriers in patients with myocardial infarction[J]. Hum Mol Genet, 1998, 7(8):1277-1284

- 10 Panzer S, Rosales S, Gisslinger H, *et al.* Plasma levels of P-selectin are determined by platelet turnover and the P-selectin Thr715Pro polymorphism[J]. Thromb Res, 2008, 121(4):573-579
- 11 Carter AM, Anagnostopoulou K, Mansfield MW, *et al.* Soluble P-selectin levels, sP-selectin polymorphisms and cardiovascular disease[J]. J Thromb Haemost, 2003, 1(8):1718-1723
- 12 Barbaux SC, Blankenberg S, Rupprecht HJ, *et al.* Association between P-selectin gene polymorphisms and soluble P-selectin levels and their relation to coronary artery disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21(10):1668-17311
- 13 Kee F, Morrison C, Evans AE, *et al.* Polymorphisms of the P-selectin gene and risk of myocardial infarction in men and women in the EC-TIM extension study[J]. Heart, 2000, 84:548-552
- 14 胡大一, 孙艺红, 周自强, 等. 中国人非瓣膜性心房颤动脑卒中危险因素病例对照研究[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(3):157-161
- 15 Pongratz G, Pohlmann BM, Henneke H, *et al.* Platelet activation in embolic and prethrombotic status of patients with nonrheumatic atrial fibrillation[J]. Chest, 1997, 111:929-933
- 16 Kotsakou H, Kartasis Z, Tziakos D, *et al.* Atrial Fibrillation and Hypercoagulability: dependent on clinical factors or/and on genetic alterations[J]. J Thrombosis Thrombolysis, 2003, 16(3):155-161
- 17 Zeng TT, Ye YX, *et al.* Frequency distribution of single nucleotide polymorphisms in P-selectin gene in Chinese Tibetan and Han populations[J]. Gene, 2012, 499(2):352-356
- 18 Miller MA, Kerry SM, Dong Y, Strazzullo P, *et al.* Association the Thr715Pro P-selectin gene polymorphism and soluble P-selectin levels in a multiethnic population in South London[J]. Thromb Haemost. 2004, 92(5):1060-1065

(收稿日期:2014-10-19)

(修回日期:2014-11-28)

(上接第28页)

- 14 Tseng CH. Sex difference in the distribution of atherosclerotic risk factors and their association with peripheral arterial disease in Taiwanese type 2 diabetic patients[J]. Circ J, 2007, 71(7):1131-1136
- 15 Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, *et al.* Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study[J]. Diabetologia, 1995, 38(1):86-96
- 16 Duckworth W, Abairra C, Moritz T, *et al.* VADT Investigators Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2009, 360(2):129-139
- 17 Britton KA, Mukamal KJ, Joachim H, *et al.* Insulin resistance and incident peripheral artery disease in the cardiovascular health study[J]. Vasc Med, 2012, 17(2):85-93
- 18 Marchionne EM, Diamond-Stanic MK, Prasonnarong M, *et al.* Chronic renin inhibition with aliskiren improves glucose tolerance, insulin

sensitivity, and skeletal muscle glucose transport activity in obese Zucker rats[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2012, 302(1):R137-R142

- 19 Eshkol J, Jebarani S, Anjana RM, *et al.* Prevalence, incidence and progression of peripheral arterial disease in Asian Indian type 2 diabetic patients[J]. Journal of Diabetes and Its Complications, 2014, 28:627-631
- 20 Charles M, Ejksjaer N, Witte DR, *et al.* Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study[J]. Diabetes Care, 2011, 34(10):2244-2249
- 21 Gandhi S, Weinberg I, Margey R, *et al.* Comprehensive medical management of peripheral arterial disease[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2011, 54:2-13

(收稿日期:2014-12-06)

(修回日期:2014-12-29)