

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

發炎因子基因變異型及感染負荷量與慢性冠狀動脈疾病及
急性冠狀動脈症候群之相關性研究

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC92-2314-B-002-320-

執行期間：92 年 08 月 01 日至 93 年 07 月 31 日

執行單位：國立臺灣大學醫學院內科

計畫主持人：黃瑞仁

共同主持人：高嘉宏

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 93 年 11 月 2 日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫

☐ 成果報告
☐ 期中進度報告

感染負荷、發炎基因多形性、代謝症候群與冠狀動脈疾病及急性
冠心症危險性之研究

Infectious Burden, Inflammatory Genes Polymorphisms, Metabolic
Syndrome and the Risk of Coronary Artery Disease and Acute
Coronary Syndrome

計畫類別：☐ 個別型計畫 ☐ 整合型計畫

計畫編號：NSC - - - - -

執行期間： 年 月 日至 年 月 日

計畫主持人：黃瑞仁副教授

共同主持人：

計畫參與人員：

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)：

☐ 精簡報告 ☐ 完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

- ☐ 赴國外出差或研習心得報告一份
- ☐ 赴大陸地區出差或研習心得報告一份
- ☐ 出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份
- ☐ 國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究
計畫、列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

☐ 涉及專利或其他智慧財產權，☐ 一年 ☐ 二年後可公開查詢

執行單位：國立台灣大學醫學院

中 華 民 國 年 月 日

研究簡介及進度報告

背景：愈來愈多證據顯示發炎因子在動脈粥狀硬化病程的重要性。不管慢性狹心症或急性冠狀動脈症候群的發生，都與慢性發炎反應有關。許多大規模的流行病學研究指出 CRP、fibrinogen、TNF α 、IL-1、IL-6、IL-10 的血中濃度與急性冠心症的發生率及嚴重度是息息相關。另外，許多微生物因子例如 *Helicobacter pylori*、*Chlamydia pneumonia*、Hepatitis A、B、C 病毒的感染也曾被提出會增加動脈粥狀硬化的發生率。代謝症候群更是增加冠心病危險性的重要因子。在冠心病和急性冠狀症候群致病機轉中，基因和其他環境危險因子均扮演重要角色。因此，我們假定發炎因子的基因多形性和慢性感染會影響冠心病人的危險性，並進一步分析發炎基因多形性、感染負荷以及代謝症候群對冠心病生成以及急性冠心症的重要性。另外，我們將比較感染負荷與代謝症候群對發炎的貢獻。最後，分析影響預後的重要因子。

方法：從 600 位接受心導管病人的全血中萃取 DNA，以 PCR 及 RFLP 以及 Gene Scan 分析其基因多形性(IL-1s +3954 C/T, -511 C/T, -31 C/T, IL-1RA VNTR, CRP 1059G/C, CRP intron dinucleotide repeat)，同時分析血漿 interleukin-1s (ELISA)、CRP (immunonephelometry)、NT-proBNP(ELISA) 濃度以及病原體的血清抗體 (Anti H.pylori IgG, anti HAV IgG, HBsAg, anti HCV)。臨床資料收集包括病人的基本資料、冠心病的傳統危險因子、代謝症候群因子(modified ATPIII criteria)、冠狀動脈硬化程度 (Gensini Score)以及病人的預後，包含心因性死亡、重大不良心血管事件 (Major Adverse Cardiovascular Events)、Target Vessel Revascularization (TVR)。病人追蹤期為 8-26 個月。統計分析採用 genotype analysis、haplotype analysis 及 multiple logistic regression 探討基因多形性與冠心病以及急性冠狀動脈症候群之相關性。此外，採用 multiple linear regression 探討感染因子及代謝因子對發炎反應以及冠狀動脈硬化程度的影響。最後，以 Kaplan-Meier survival curve 和 Cox proportional hazard models 分析病人的預後因子。

結果：IL-1s 基因多形性與冠狀動脈疾病並不相關。CRP1059 基因型雖影響其血漿 CRP 濃度，同時，患有冠心病病人血漿 CRP 濃度較控制組高，但 CRP 1059 G/C 多形性與冠心病並無相關性。IL-1s 基因多形性與急性冠狀動脈症候群有關聯。IL-1s -31C 對偶型和 IL-1RA*2 對偶型與急性冠狀動脈症候群有保護關聯 (protective association)。同時，IL-1s -31C 對偶型帶原者有較低的血漿 IL-1s 和 CRP 濃度。單項病原體的血清抗體陽性(Anti H.pylori IgG, Anti HAV IgG, HBsAg, anti HCV)或感染負荷與冠狀動脈硬化程度亦無相關性。但是代謝症候群總分與血漿 CRP 濃度以及冠狀動脈硬化程度成正相關。Multiple linear regression 結果顯示，CRP 血漿濃度及代謝症候群總分是冠狀動脈硬化程度(Gensini score)的重要決定子。另外，影響 MACEs 以及 TVR 的獨立預後因子包括糖尿病、血漿 CRP 濃度、血漿 NT-proBNP 濃度

以及代謝症候群。

結果圖表：

Table1. Mean plasma hs-CRP level (mg/L) and IL-1 β (pg/mL) between cases and control

	n	CRP (mg/L)	p-value	IL-1 β (pg/mL)	p-value
CAD	424	7.5 $\pm$ 1.8	<0.001	1.16 $\pm$ 1.7	0.52
Non-CAD	176	3.0 $\pm$ 1.1		1.30 $\pm$ 2.7	
ACS	249	10.3 $\pm$ 2.9	<0.001	1.00 $\pm$ 1.54	0.16
Chronic Stable Angina	175	3.6 $\pm$ 1.2		1.28 $\pm$ 1.74	

Table 2. Genotype distribution between cases (CAD) and controls (non CAD) for different single nucleotide polymorphisms

SNPs	Phenotypes	aa (%)	ab (%)	bb (%)	Odds Ratio, (95% CI) & p-value			
					aa=1 vs. ab vs. bb	[aa & ab]=1 vs bb	aa =1 vs. [ab & bb]	a=1 vs b
+3954 C/T (IL-1 β)	CAD	96.9	3.1	0	CT, OR=1.35 (0.38,4.75),p=0.64	---	OR:1.35 (0.38,4.75)	OR:1.35 (0.38,4.75)
	Controls	97.7	2.3	0			P=0.64	P=0.64
-31 C/T (IL-1 β)	CAD	30.9	47.7	21.3	CT, OR=0.88 (0.54,1.41),p=0.59	OR: 0.88 (0.70,1.12),	OR:0.64 (0.40,1.02)	OR:0.77 (0.58,1.02)
	Controls	26.7	47.7	25.6	CC, OR=0.59 (0.33,1.02),p=0.06	p=0.25	p =0.06	P=0.07
-511 C/T (IL-1 β)	CAD	24.4	48.3	27.3	CT, OR=1.39 (0.85,2.27),p=0.19	OR: 1.07 (0.85,1.34)	OR:1.18 (0.94,1.49)	OR: 1.19(0.90,1.57)
	Controls	27.3	47.1	25.6	TT, OR=1.41 (0.81,2.46),p=0.22	P=0.57	P=0.15	P=0.22
+1059G/C (CRP)	CAD	80.1	16.6	3.3	CC: 0.20,(0.04-1.05), p=0.06 ,	OR:0.59, (0.11-3.31)	OR: 0.76, (0.42-1.38)	OR=0.59(0.39,1.25)
	Controls	83	16	1	GC: 0.91, (0.52-1.97), p=0.73	p = 0.53	p = 0.37	P=0.53

Alleles definition: +3954C/T : a=C, b=T; -31C/T: a=T, b=C; -511C/T: a=C, b=T; +1059: a=G, b=C

Table 3. Genotype distribution between cases (ACS) and controls (Stable Angina) for different single nucleotides polymorphisms

SNPs	Phenotypes	aa (%)	ab (%)	bb (%)	Odds Ratio, (95% CI) & p-value			
					aa=1 vs. ab vs. bb	[aa & ab]=1 vs bb	aa =1 vs. [ab & bb]	a=1 vs b
+3954 C/T (IL-1 β)	ACS	96.3	3.7	0	CT, OR=1.61 (0.49,5.25), p=0.43	--	OR=1.61 (0.49,5.25), p=0.43	OR=1.61 (0.49,5.25), p=0.43
	Controls	97.5	2.5	0				
-31 C/T (IL-1 β)	ACS	25.7	45.3	29.0	CT, OR=0.93 (0.60,1.49),p=0.79	OR: 0.79 (0.52,1.22), p=0.29	OR:0.56 (0.34,0.91) p =0.02	OR:0.58 (0.36,0.93) P=0.03
	Controls	16.7	50.2	33.0	CC, OR=0.54 (0.32,0.87),p=0.02			
-511 C/T (IL-1 β)	ACS	24.9	48.4	26.8	CT, OR=0.91 (0.56,1.49),p=0.72	OR: 0.93 (0.60,1.44) P=0.75	OR:0.90 (0.57,1.42) P=0.65	OR: 0.94(0.71,1.23) P=0.64
	Controls	23.9	48.3	27.9	TT, OR= 0.86 (0.51,1.52),p=0.64			
+1059G/C (CRP)	ACS	82.9	16.2	0.9	GC,OR=1.02 (0.60,1.75),p=0.93	OR:1.14 (0.15,8.37) P=0.90	OR=1.02(0.61,1.74) P=0.91	OR=1.61(0.49,5.25) P=0.83
	Controls	82.4	16.6	1.0	CC,OR=1.14 (0.16,8.43),p=0.90			

Alleles definition: +3954C/T : a=C, b=T; -31C/T: a=T, b=C; -511C/T: a=C, b=T; +1059: a=G, b=C

Table 4. The effects of infectious agents, pathogen burden and metabolic syndrome score on plasma CRP, angiographic severity of coronary atherosclerosis (Gensini score) and MACE.

Variables	Status	Plasma CRP	p	Gensini score	p	MACE (%)	p
H.pylori	Not infected	8.7±18.5	0.78	73.6±82.1	0.76	35.5	0.66
	Infected	7.2±18.7		71.4±75.6		37.3	
HAV	Not infected	2.0±3.4	0.02	19.9±34.7	<0.001	21.4	0.22
	Infected	7.8±18.0		73.8±77.5		37.5	
HBV	Not infected	7.8±18.3	0.67	74.0±78.1	0.08	37.9	0.32
	Infected	6.6±12.5		55.5±65.5		30.4	
HCV	Not infected	7.7±16.5	0.96	71.8±76.5	0.82	37.6	0.29
	Infected	7.5±29.7		75.5±15.5		28.1	
Infectious Score	0	1.7±3.7	0.29	39.9±90.0	0.17	17.6	0.45
	1	9.2±19.2		76.8±81.1		40	
	2	6.2±13.9		68.9±74.8		36.1	
	3-4	9.1±28.2		76.8±72.3		34.1	
Metabolic Score	0	2.5±5.0	<0.001	16.3±29.9	<0.001	16.7	0.001
	1	5.9±13.8		38.1±57.2		27.1	
	2	7.0±16.7		65.0±84.3		27.8	
	3	9.5±21.0		85.3±77.3		40.4	
	4	8.0±16.8		99.9±84.5		43.7	
	5	9.0±21.7		99.1±69.2		48.8	

Table 5. Multiple Linear Regression Model of Gensini Score

	β coefficient	Standard Error	p	95% Conf. Interval	
CRP (mg/dL)	3.95	1.67	0.01	0.67	7.23
Metabolic Score	14.82	2.34	<0.001	10.22	19.41
Gender	31.57	7.24	<0.001	17.34	45.80
Age	1.50	0.24	<0.001	1.04	1.97
Present Smoker	6.37	6.824	0.35	-7.04	19.76
Hypercholesterolemia	19.97	6.224	0.001	7.74	32.19

Table 6. Multiple Logistic Regression Model of Major Adverse Cardiovascular Events (MACEs)

	Odds Ratio	Std. Err.	p	95% Conf. Interval	
CRP (mg/dL)	1.43	0.11	<0.001	1.23	1.65
Metabolic Score	1.21	0.09	0.01	1.05	1.41
Sex	1.45	0.35	0.13	0.90	2.34
Age	1.01	0.01	0.09	0.99	1.03
Hypercholesterolemia	1.51	0.30	0.04	1.02	2.23
Present smoker	2.40	0.52	<0.001	1.58	3.67

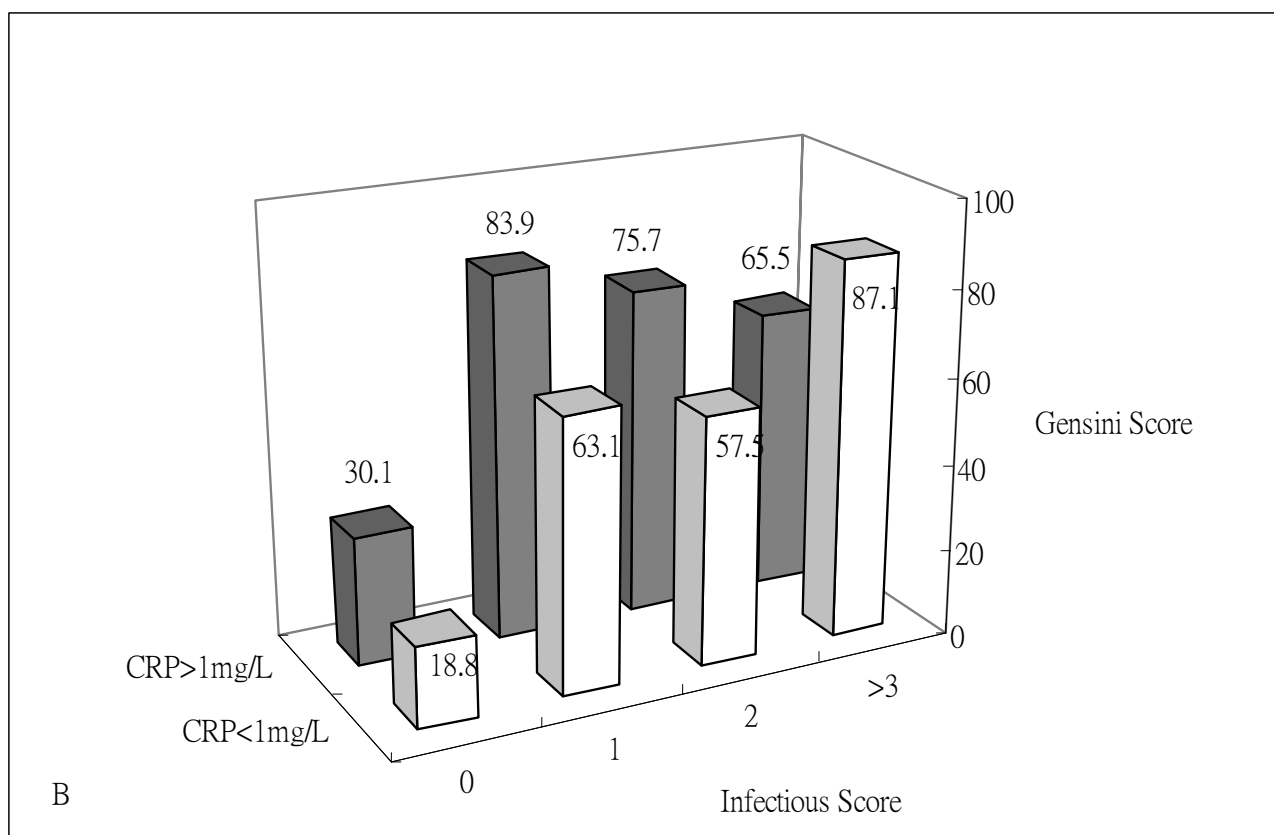
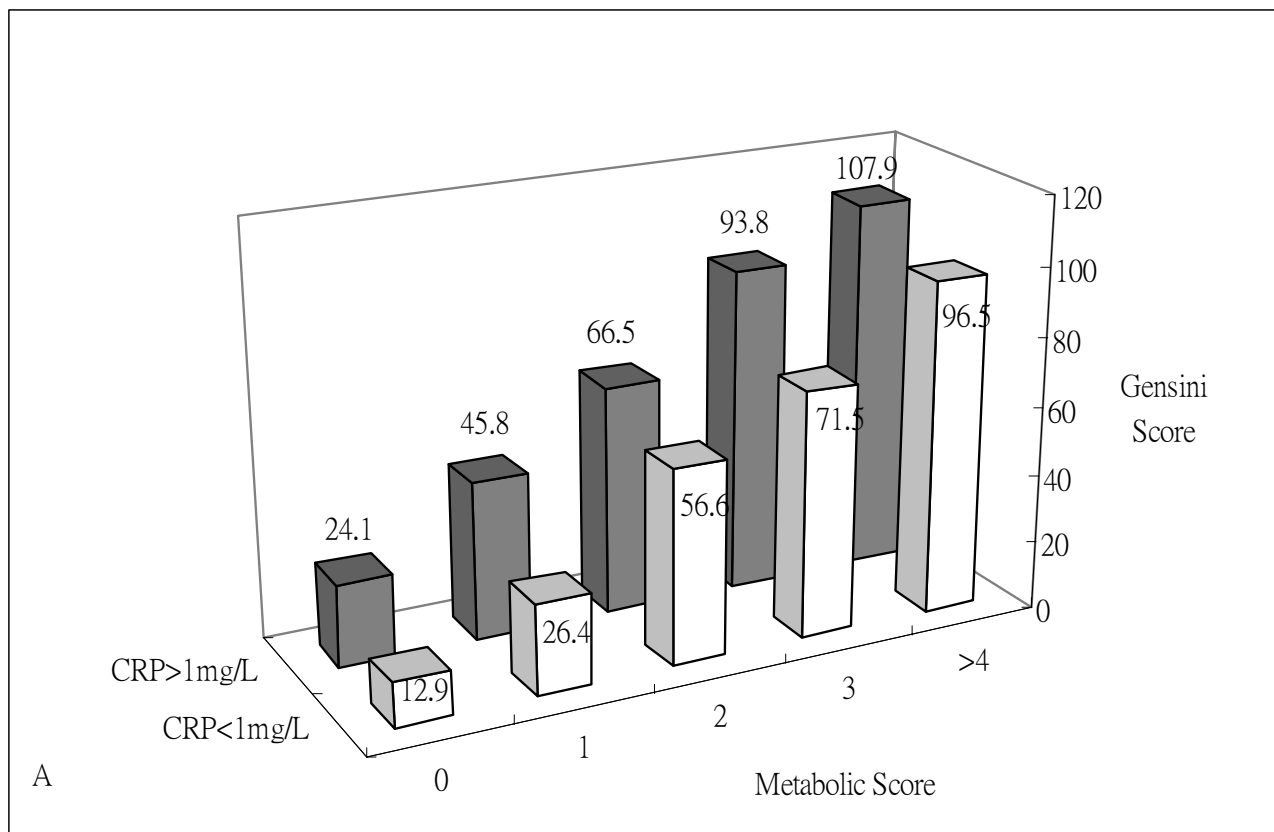
Table 7. Cox proportional hazard model to predict MACEs during follow-up

Variables	Hazard Ratio	Std. Err.	p-value	[95% Conf. Interval]
Sex	1.25	0.44	0.53	0.62 2.50
Age	1.03	0.01	0.06	1.01 1.06
Diabetes	1.95	0.63	0.03	1.04 3.65
Hypertension	1.11	0.39	0.76	0.56 2.21
Hypercholesterolemia	0.76	0.23	0.38	0.42 1.39
Smoking	0.66	0.23	0.23	0.33 1.30
BNP> 682 pg/mL	5.37	1.71	<0.001	2.88 10.01
CRP> 3 mg/L	2.06	0.71	0.03	1.09 4.06

Table 8 Cox proportional hazard model to predict target vessel revascularization (TVR) during follow-up

Variables	Hazard Ratio	Std Err.	p-value	[95% Conf. Interval]
Sex	1.25	0.29	0.33	0.80 1.97
Age	1.02	0.01	0.13	1.0 1.04
Smoking	0.65	0.16	0.08	0.39 1.07
Diabetes	2.18	0.64	0.008	1.23 3.86
Hypertension	1.38	0.37	0.24	0.81 2.34
Hypercholesterolemia	1.23	0.30	0.39	0.76 1.99
BNP > 682 pg/mL	3.03	0.78	<0.001	1.82 5.03
CRP > 3 mg/L	1.77	0.43	0.02	1.10 2.84
Metabolic Syndrome†	1.99	0.53	0.01	1.18 3.35

† on a separate model that includes sex, age, smoking, BNP> 682 pg/mL, CRP >3mg/L and metabolic syndrome



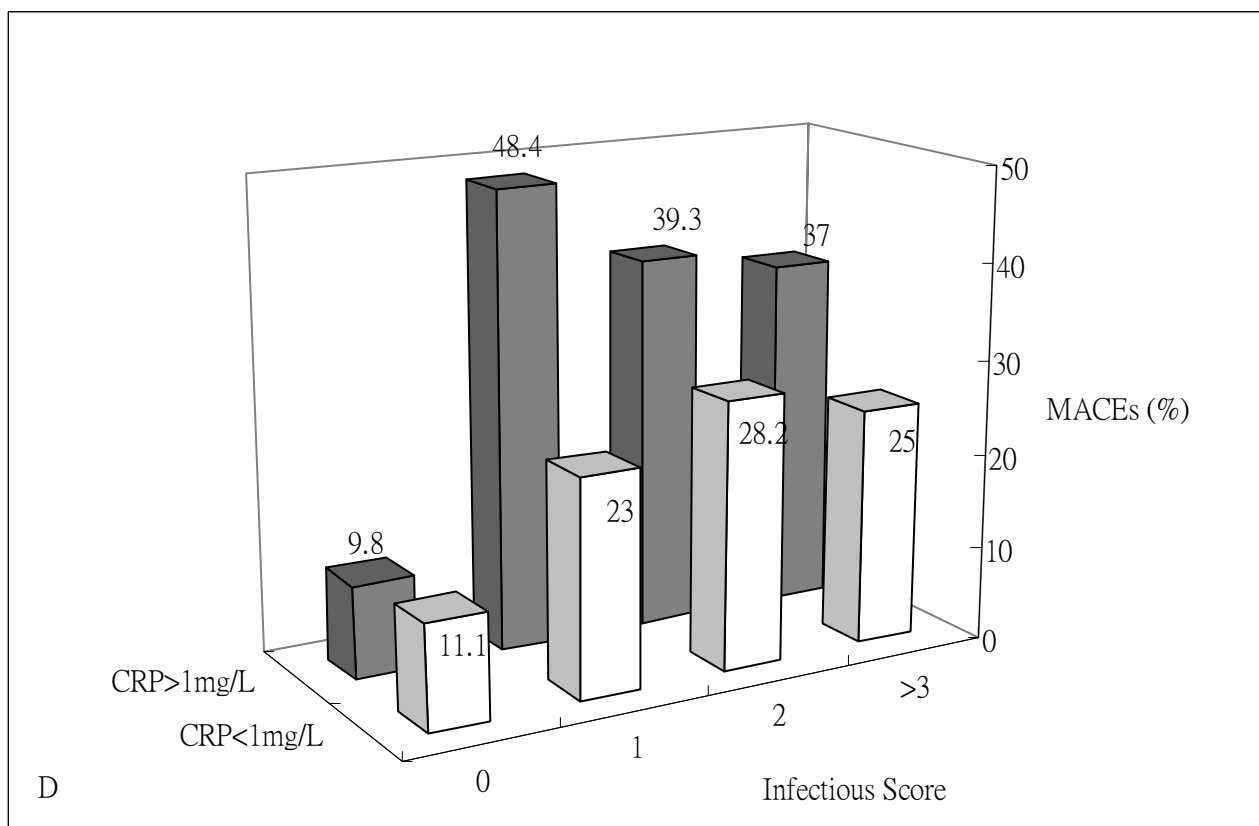
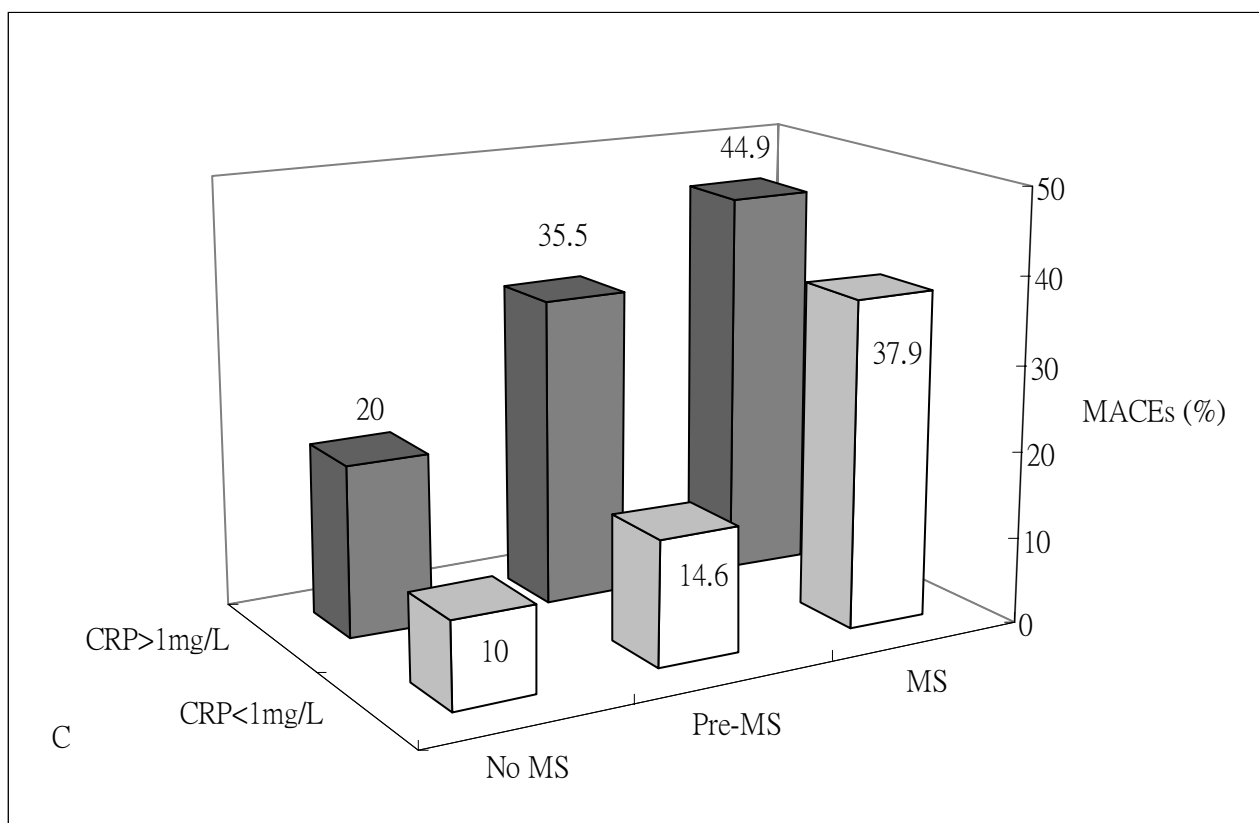


Figure 1. Metabolic Score vs. Infectious Score in the severity of coronary atherosclerosis (Gensini score) and MACEs.