

# TGF- $\beta$ 1 和 TGF- $\beta$ R2 的基因多态性与脑动静脉畸形患者 ICH 的相关性

秦敏 张波

**【摘要】 目的** 探讨转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)及其受体 TGF- $\beta$ R2 的基因多态性与脑动静脉畸形患者脑出血的相关性。**方法** 选取 2016 年 1 月 - 2018 年 12 月在本医院治疗的脑动静脉畸形患者 178 例,其中合并脑出血患者 72 例,未合并脑出血患者 106 例,采用聚合酶链反应限制性片段长度多态性技术检测 TGF- $\beta$ 1 及 TGF- $\beta$ R2 的基因多态性,同时分析发生脑出血的危险因素。**结果** 合并脑出血和未合并脑出血 TGF- $\beta$ 1 基因型分布无明显差异( $P>0.05$ );合并脑出血和未合并脑出血 TGF- $\beta$ R2 基因型分布有明显差异( $P<0.05$ );合并脑出血患者畸形血管位于深部、畸形血管团 $<3$  cm、供血动脉位于深部、合并动脉瘤的比例分别为 69.44%、50.00%、76.39%、33.33%,明显高于未合并脑出血患者( $P<0.05$ );Logistic 回归分析显示 TGF- $\beta$ 1 基因 GG 型、畸形血管位于深部、畸形血管团 $<3$  cm、合并动脉瘤是脑动静脉畸形患者发生脑出血的危险因素( $OR=2.445, 3.013, 3.357$  和  $2.869, P<0.05$ )。**结论** TGF- $\beta$ 1 基因 GG 型是脑动静脉畸形患者发生脑出血的独立危险因素,而 TGF- $\beta$ 1 基因多态性对脑动静脉畸形患者发生脑出血无明显影响。

**【关键词】** 转化生长因子- $\beta$ 1 受体 基因多态性 脑动静脉畸形 脑出血

**【中图分类号】** R743.4 R743.34 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2020)02-0225-03

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.02.019

脑动静脉畸形是一组先天性局灶脑血管病变,患者病变区域动静脉间缺乏毛细血管网,导致动静脉直接连接并引发一系列血流动力学改变<sup>[1]</sup>。患者临床表现包括反复的脑出血,部分或全身性癫痫以及进行性神经功能障碍等<sup>[2]</sup>。既往研究显示,脑动静脉畸形患者病灶动静脉间的血管重建是脑出血的重要诱因<sup>[3]</sup>。转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)是促血管生成因子的一种。最新研究显示, TGF- $\beta$ 1 及其受体 TGF- $\beta$ R2 基因多态性是多种遗传性脑血管疾病的独立危险因素<sup>[4]</sup>。为分析 TGF- $\beta$ 1 及其受体 TGF- $\beta$ R2 基因多态性与脑动静脉畸形患者脑出血的相关性,本研究选取本院治疗的 178 例脑动静脉畸形患者进行了如下研究:

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月 - 2018 年 12 月在本医院治疗的脑动静脉畸形患者 178 例,其中合并脑出血患者 72 例,未合并脑出血患者 106 例。纳入标准:(1)均经数字减影血管造影(DSA)、头颅 CT 等确诊;(2)临床资料保存完整;(3)患者及家属知情同意。排除标准:合

并有恶性肿瘤、肝肾疾病、甲状腺疾病等其他疾病。

### 1.2 PCR 检测

抽取患者静脉血 5 mL,选用德国 Qiagen 公司提供的全血 DNA 试剂盒提取 DNA,选用赛飞 Biosafer 9703 型 PCR 仪器进行扩增,引物由上海生工提供,相关操作参照说明书进行。取 20  $\mu$ g 反应体系,滴入 5  $\mu$ L 逆转录引物,70  $^{\circ}$ C 环境下孵化 20 min,并进行 PCR 反应,条件如下:95  $^{\circ}$ C,6 min;90  $^{\circ}$ C,30 s;TGF- $\beta$ 1 于 60  $^{\circ}$ C 下退火 45 s;TGF- $\beta$ R2 于 58  $^{\circ}$ C 下退火 45 s;随后两者均于 72  $^{\circ}$ C 条件下延伸 60 s,均 35 个循环,随后 72  $^{\circ}$ C 延伸 8 min,取 5  $\mu$ L 产物,于 160 V 电压下选用琼脂糖凝胶进行电泳,选用限制性内切酶 Bsu361/ RsaI 酶切 TGF- $\beta$ 1 及 TGF- $\beta$ R2 PCR 产物,选用凝胶成像系统读取各组数据。

### 1.3 相关指标收集

收集 2 组患者一般资料,包括姓名、性别、身高、体重、既往病史(高血压病、糖尿病病史等);同时选用日本东芝 1250MA 数字减影血管造影机检测患者畸形血管位置、直径,供血动脉及引流静脉位置、数量,是否为动脉瘤或硬脑膜动静脉瘘等。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件;计量资料采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较使用  $t$  检验;计数资料以  $n$

(%)表示,组间比较使用 $\chi^2$ 检验;多因素分析采用 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PCR 扩增及电泳

TGF- $\beta$ 1 扩增产物有 3 个片段,分别为 178 bp、91 bp 和 87 bp,基因型包括 TT、TC 和 CC 型;TGF- $\beta$ 2 扩增产物有 3 个片段,分别为 152 bp、93 bp 和 59 bp,基因型包括 AA、AG 和 GG 型(图 1)。

2.2 是否合并脑出血患者 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2 基因型分布

合并脑出血和未合并脑出血 TGF- $\beta$ 1 基因型分布无明显差异( $P>0.05$ );合并脑出血和未合并脑出血 TGF- $\beta$ 2 基因型分布有明显差异( $P<0.05$ )(表 1)。

2.3 是否合并脑出血患者临床资料比较

合并脑出血患者畸形血管位于深部、畸形血管团 $<3$  cm、供血动脉位于深部、合并动脉瘤的比例明显高于未合并脑出血患者( $P<0.05$ )(表 2)。

2.4 多因素分析

将上述指标作为自变量,是否发生脑出血为因变量进行 Logistic 回归分析显示,TGF- $\beta$ 1 基因 GG 型、畸形血管位于深部、畸形血管团 $<3$  cm、合并动脉瘤是脑动静脉畸形患者发生脑出血的危险因素( $OR = 2.445、3.013、3.357$ 和 $2.869,P<0.05$ )(表 3)。

3 讨 论

TGF- $\beta$ 1 是 TGF- $\beta$  家族成员之一,位于人染色体19q13.1.2上,具有 6 个内含子及 7 个外显子<sup>[5]</sup>。TGF- $\beta$ 1 基因具有多个多态性位点,其中启动子上游区域的位点可直接影响 TGF- $\beta$ 1 的表达水平,并以此参与脑出血的发生、发展及影响患者预后<sup>[6-7]</sup>。但对于其与脑出血的相关机制临床尚无结论。TGF- $\beta$ 1 是 TGF- $\beta$ 2 的主要受体,其启动子上游的位点多态性可影响其转录活性,并增强 TGF- $\beta$ 1 的表达,最终影响 TGF- $\beta$ 2 的功能<sup>[8]</sup>。本研究发现,合并脑出血和未合并脑出血 TGF- $\beta$ 1 基因型分布差异比

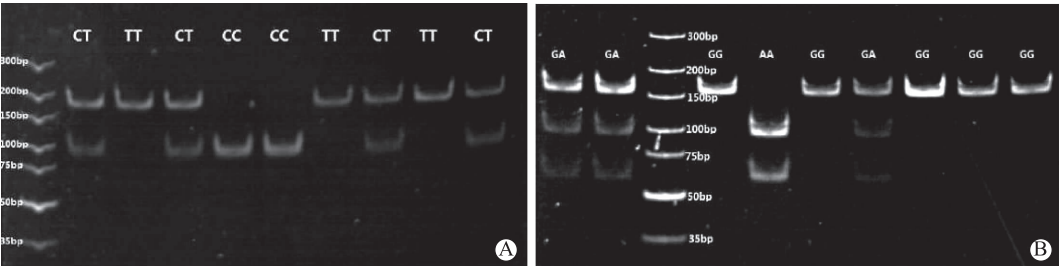


图 1 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2 PCR 扩增及电泳表现 A 为 TGF- $\beta$ 1,B 为 TGF- $\beta$ 2

表 1 是否合并脑出血患者 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2 基因型分布[n(%)]

组别	例数	TGF-G 基因型			TGF-GF 基因型		
		TT	TC	CC	AA	GA	GG
合并脑出血组	72	21(29.17)	30(41.67)	21(29.17)	13(18.06)	29(40.28) *	30(41.67) *
未合并脑出血组	106	35(33.02)	45(42.45)	26(24.53)	36(33.96)	44(41.51)	26(24.53)

注:与未合并脑出血组比较,\* $P<0.05$

表 2 是否合并脑出血患者的临床资料比较

临床资料	合并脑出血组(n=72)	未合并脑出血组(n=106)	t/ $\chi^2$	P
性别[n(%)]				
男	45(62.50)	60(56.60)	0.616	0.432
女	27(37.50)	46(43.40)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	40.54 $\pm$ 6.15	39.84 $\pm$ 7.20	0.674	0.507
吸烟[n(%)]	51(70.83)	72(67.92)	0.170	0.680
高血压病[n(%)]	32(44.44)	41(38.68)	0.589	0.443
糖尿病[n(%)]	19(26.39)	26(24.53)	0.079	0.779
畸形血管位于深部[n(%)]	50(69.44)	32(30.19)	26.594	0.000
畸形血管团 $<3$ cm[n(%)]	36(50.00)	16(15.09)	25.262	0.000
供血动脉位于深部[n(%)]	55(76.39)	36(33.96)	30.887	0.000
供血动脉数 $\geq 2$ [n(%)]	51(70.83)	73(68.87)	0.078	0.780
引流静脉数 $\geq 2$ [n(%)]	47(65.28)	61(57.55)	1.074	0.300
合并动脉瘤[n(%)]	24(33.33)	8(7.55)	19.334	0.000
合并硬脑膜动静脉瘘[n(%)]	3(4.17)	2(1.89)	0.195	0.659

表 3 多因素分析

因素	<i>b</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i> )
TGF- $\beta$ 1 基因 GG 型	0.894	0.322	7.708	0.000	2.445(1.301~4.596)
畸形血管位于深部	1.103	0.357	9.546	0.000	3.013(1.497~6.066)
畸形血管团 <3 cm	1.211	0.376	10.373	0.000	3.357(1.606~7.014)
合并动脉瘤	1.054	0.406	6.740	0.000	2.869(1.295~6.358)

较无统计学意义,而合并脑出血和未合并脑出血 TGF- $\beta$ R<sub>2</sub>基因型分布差异比较有统计学意义,表明携带 TGF- $\beta$ 1 基因 GG 型可能是脑动静脉畸形患者脑出血的重要影响因素,其机制可能与 TGF- $\beta$ 1 突变导致潜在免疫抑制效应激活,促进炎症因子在局部浸润,导致血管通透性改变,最终引发脑出血。

为进一步分析脑动静脉畸形患者脑出血的影响因素,本研究对脑动静脉畸形患者一般资料及数字减影血管造影表现进行系统分析,发现合并脑出血患者畸形血管位于深部、畸形血管团<3 cm、供血动脉位于深部、合并动脉瘤比例明显高于未合并脑出血患者,提示畸形血管位于深部、畸形血管团<3 cm、供血动脉位于深部、合并动脉瘤也可能是脑动静脉畸形患者脑出血的危险因素。畸形血管位于深部意味着局部静脉回流压力增高,而静脉回流压力增高是脑动静脉畸形患者脑出血的主要诱因<sup>[9]</sup>。有研究发现,畸形血管供血静脉管径较小,走向迂曲,长度过长等均可能增加病灶局部静脉回流压力<sup>[10]</sup>。供血动脉位于深部意味着其与静脉直接连接处的血管壁压力增高,静脉回流压力也随之上升,从而增加脑出血风险<sup>[11]</sup>。畸形血管团越小,内部深静脉或单静脉引流机率上升,患者脑出血风险增高。有研究认为,小畸形血管团存在扩大趋势,这种趋势将导致局部血管破裂,并引发脑出血<sup>[12]</sup>。还有研究认为,小畸形血管团的脑动静脉畸形患者临床症状较轻,患者并发症少,多为脑出血后才来院就诊,因此小畸形血管团的脑动静脉畸形患者的脑出血率更高<sup>[13]</sup>。动脉瘤是脑出血的重要危险因素<sup>[14]</sup>,合并动脉瘤的脑动静脉畸形患者其脑出血发生率显著高于单纯性脑动静脉畸形患者。有研究发现,女性脑动静脉畸形患者发生脑出血的机率显著高于男性,并认为这与女性激素水平及血管紧张程度有关<sup>[15]</sup>,但本研究中男性、女性脑动静脉畸形患者脑出血发生率相似,这与前述结论相异,分析可能与样本量大小有关。Logistic 回归分析显示 TGF- $\beta$ 1 基因 GG 型、畸形

血管位于深部、畸形血管团<3 cm、合并动脉瘤是脑动静脉畸形患者发生脑出血的危险因素。

本研究发现,TGF- $\beta$ 1 基因 GG 型、畸形血管位于深部、畸形血管团<3 cm、合并动脉瘤是脑动静脉畸形患者脑出血的危险因素,为临床上该病的预防和治疗提供了一定的依据,但由于本研究所选样本量较小,且取样的地域特征明显,还存在一定不足。

综上所述,TGF- $\beta$ 1 基因 GG 型是脑动静脉畸形患者发生脑出血的独立危险因素,但 TGF- $\beta$ 1 基因多态性对脑动静脉畸形患者发生脑出血无明显影响,临床或可通过靶向调控 TGF- $\beta$ 1 基因来治疗脑动静脉畸形。

参 考 文 献

[1] 朱仕逸,张广,亓敬涛,等.经静脉途径治疗脑动静脉畸形研究进展[J].介入放射学杂志,2017,26(12):1147-1150.

[2] 耿悦,王剑,周浩,等.全脑一站式 CTA-CTP 对脑动静脉畸形的临床价值探讨[J].实用放射学杂志,2016,32(12):1834-1837.

[3] 冯佳良,杨建凯,赵银龙,等.人脑动静脉畸形及贝伐单抗相关作用研究进展[J].河北医药,2017,39(13):2036-2040.

[4] 马琳,石树君.急性脑卒中患者 TGFBR2 基因多态性与动态血压指数的关联研究[J].重庆医学,2016,45(35):4983-4985.

[5] 余结根,李荣,常微微,等.中国人群转化生长因子- $\beta$ 1 基因 T869 C 多态性与原发性高血压相关性的 Meta 分析[J].中国临床药理学杂志,2016,32(13):1231-1233.

[6] 郑加永,徐晓敏,夏虹,等.转化生长因子  $\beta$ 1 及其受体基因多态性与原因不明复发性流产的关系[J].中华妇产科杂志,2017,52(4):261.

[7] 魏健强,李健,薛婷婷,等.转化生长因子  $\beta$ 1 及转化生长因子  $\beta$  受体基因多态性与脑动静脉畸形患者脑出血的关系研究[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(8):39-41.

[8] 张金,郝冬琳,何国平.急性小动脉闭塞性脑卒中病人脑微出血与血清转化生长因子- $\beta$ 1 的相关性研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(21):2559-2561.

[9] Chen GZ,Ke Y,Qin K,et al. Analysis of the expression of angiogenesis-related factors in patients with cerebral arteriovenous malformation[J]. Chin Med J,2017,130(20):2465-2472.

[10] 王东,张金峰,屈浙,等.颅内动脉瘤和动静脉畸形患者 VEGF 的表达及与临床特征的关系[J].现代生物医学进展,2017,17(26):167-170.

[11] Hanakita S,Shin M,Koga T,et al. Outcomes of volume-staged radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations larger than 20cm<sup>3</sup> with more than 3years of follow-up[J]. World Neurosurg,2016,87(1):242-249.

[12] 贺迎坤,白卫星,李天晓.经颈内静脉途径治疗复杂破裂脑动静脉畸形[J].中华医学杂志,2017,97(29):2306.

[13] Ren QQ,He M,Zeng YH,et al. Microsurgery for intracranial arteriovenous malformation: Long-term outcomes in 445 patients[J]. PLoS One,2017,12(3):e0174325.

[14] Srinivasan VM,Schafer S,Ghali MG,et al. Cone-beam CT angiography (Dyna CT) for intraoperative localization of cerebral arteriovenous malformations[J]. J Neurointerv Surg,2016,8(1):69-74.

[15] Tong XZ,Wu J,Cao Y,et al. New predictive model for microsurgical outcome of intracranial arteriovenous malformations: study protocol[J]. BMJ Open,2017,7(1):e014063.

(2019-08-10 收稿)