

中国新疆维吾尔族人群基质金属蛋白酶9基因R279Q多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关联**

王磊, 马依彤, 谢翔, 杨毅宁, 付真彦, 刘芬, 李晓梅, 陈邦党

Associations between matrix metalloproteinase-9 polymorphism R279Q and coronary heart disease in Uighur population of Xinjiang

Wang Lei, Ma Yi-tong, Xie Xiang, Yang Yi-ning, Fu Zhen-yan, Liu Fen, Li Xiao-Mei, Chen Bang-dang

Department of Cardiology, the First Teaching Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Wang Lei★, Studying for master's degree, Physician, Department of Cardiology, the First Teaching Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China xjwanglei222@sina.com

Correspondence to: Ma Yi-tong, Professor, Chief physician, Doctoral supervisor, Department of Cardiology, the First Teaching Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China myt-xj@163.com

Supported by: the Xinjiang Science and Technology Major Project, No. 200733146-3*

Received: 2010-07-03
Accepted: 2010-08-05

Abstract

BACKGROUND: Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) plays a pivotal role in the development of atherosclerotic lesion. The potentially functional MMP-9 polymorphisms may contribute to the susceptibility of coronary heart disease (CHD).

OBJECTIVE: To investigate the association between matrix metalloproteinase-9 polymorphism (R279Q) and CHD in Uighur population of Xinjiang.

METHODS: A total of 362 patients with CHD and 413 control subjects were selected. Polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism (RFLP-PCR) was used to detect the common R279Q polymorphism of the MMP-9 gene. The relationship between the polymorphism in the MMP-9 gene and the severity of coronary arterial stenosis was analyzed.

RESULTS AND CONCLUSION: The frequencies of RR, RQ and QQ were 34.3%, 42.8% and 22.9% in the CHD group while those were 37.8%, 43.3% and 18.9% in the control group. The RQ+QQ genotype frequency (65.7%, 62.2%) and Q-allele frequency (44.3%, 40.6%) in the CHD group and control group showed not statistically significant differences, respectively ($\chi^2=1.04, P=0.31$; $\chi^2=2.26, P=0.13$). The frequencies of RQ and QQ genotypes of the R279Q polymorphism were not statistically different among CHD patients with one, two and three or more significantly diseased vessels ($\chi^2=0.61, P=0.74$). The findings suggest no significant association was found between R279Q polymorphism and CHD in Uighur population of Xinjiang.

Wang L, Ma YT, Xie X, Yang YN, Fu ZY, Liu F, Li XM, Chen BD. Associations between matrix metalloproteinase-9 polymorphism R279Q and coronary heart disease in Uighur population of Xinjiang. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(2): 360-363. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 基质金属蛋白酶9与动脉粥样硬化的发生发展密切相关, 基质金属蛋白酶9基因多态性可能与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)遗传易感性相关。

目的: 探讨新疆维吾尔族人群基质金属蛋白酶9基因6号外显子上R279Q(rs17576)多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病发病的相关性。

方法: 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性方法对362例维吾尔族冠心病患者和413例冠脉造影阴性者基质金属蛋白酶9基因R279Q多态性进行分析, 比较两组间基质金属蛋白酶9基因多态性频率分布的差异。

结果与结论: 冠状动脉粥样硬化性心脏病组和对照组RR, RQ和QQ基因型频率分别为34.3%, 42.8%, 22.9%和37.8%, 43.3%, 18.9%。冠状动脉粥样硬化性心脏病组RQ+QQ基因型和Q等位基因频率(65.7%, 44.3%)与对照组(62.2%, 40.6%)频率近似($\chi^2=1.04, P=0.31$; $\chi^2=2.26, P=0.13$)。R279Q多态性分布在冠状动脉粥样硬化性心脏病组不同冠脉病变支数亚组中也无显著性差异($\chi^2=0.61, P=0.74$)。提示基质金属蛋白酶9基因R279Q多态性与新疆维吾尔族人群冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生、发展无明显相关性。

关键词: 基质金属蛋白酶9; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 维吾尔族; R279Q; 基因多态性

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.02.042

王磊, 马依彤, 谢翔, 杨毅宁, 付真彦, 刘芬, 李晓梅, 陈邦党. 中国新疆维吾尔族人群基质金属蛋白酶9基因R279Q多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关联[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(2):360-363.

[http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)在细胞外基质合成和降解过程中起着重要的作用^[1]。MMP-9通过过度降解血管基底膜的主要结构成分——IV型胶原, 在动脉粥样硬化的发生、发展中起着至关重要的作用^[2-3]。人MMP-9基因位于20q12.2-13.1, 全长26 000 bp, 含13个外显子和12个内含子。6号外显子上的

R279Q s(rs17576)多态性位点位于特异性明胶酶纤连蛋白II区^[4-5], 其多态性可能改变MMP-9蛋白质结构, 进而影响其功能表达, 与冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的发生相关。实验旨在探讨MMP-9基因R279Q多态性与新疆维吾尔族冠心病的相关性。

1 对象和方法

设计: 病例对照研究。

时间及地点: 于2009-03/2010-04在新疆维吾尔自治区重点实验室(新疆心血管病研究实验室)完成。

对象: 冠心病组选自2006-01/2009-11在新疆医科大学第一附属医院心脏中心住院患者, 共362例, 男223例, 女139例, 所有患者均经冠状动脉造影检查证实。冠心病的诊断^[6]: 根据美国心脏病协会的标准, 以正常冠状动脉腔直径为100%计算, 1支或以上冠状动脉直径狭窄 $\geq 50\%$ 作为冠心病的诊断标准。其中单支病变者162例, 双支病变者151例, 多支病变49例。对照组选择同期入院并行冠状动脉造影结果阴性且无冠心病家族史者, 共413例。其中男249例、女164例。经详细询问病史、体格检查及胸片、标准12导联心电图、肝胆B超、血尿便常规、血生化检查均未见异常。以上2组均为维吾尔族人群, 年龄和性别构成比均匹配, 具有均衡性, 在纳入研究前签署知情同意书。

剔除标准: 资料不全及合并心力衰竭、风湿性心脏病、先天性心脏病、肝功能异常、全身免疫系统性疾病、多脏器功能衰竭等疾病之一者予以排除。

方法:

临床资料的收集: 身高、体质量由同一人员测量, 详细询问病史及生活习惯, 包括吸烟史、饮酒史、糖尿病、冠心病家族史等既往其他病史; 体质量指数(BMI)=体质量/身高²(kg/m²)。

冠状动脉造影检查: 标准Judkins法^[7]行选择性冠状动脉造影, 德国西门子公司AXIOM Artis FC/BC心血管专用机计算机定量分析系统分析冠状动脉狭窄程度。多角度投照, 并分别对左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉狭窄程度进行评价, 主要分支如对角支、钝缘支等病变归属于所属主支计算。

血生化指标检测: 包括血总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇的检测由新疆医科大学第一附属医院检验中心统一测定。

DNA提取及PCR扩增: 采用全血基因组提取试剂盒(北京百泰克生物技术有限公司)按照说明书步骤提取外周静脉血白细胞DNA。MMP-9基因引物由上海生物工程公司合成, 上游引物: 5' -ATG GGT CAA AGA ACA GGA-3', 下游引物: 5' -GGT AGA CAG GGT GGA GG-3'。反应体系为25 μ L, 包括2 \times Power TaqPCR MasterMix12.5 μ L(北京百泰克生物技术有限公司), 上、下游引物各1 μ L(10 μ mol/L), DNA

模板1 μ L, 体系不足部分由双蒸水补足。PCR扩增条件: 95 $^{\circ}$ C预变性5 min, 94 $^{\circ}$ C变性30 s, 58 $^{\circ}$ C退火30 s, 72 $^{\circ}$ C延伸30 s, 循环35次, 最后72 $^{\circ}$ C延伸7 min。

Sma I 酶切分型: PCR产物8 μ L, 10 \times 缓冲液2 μ L, 限制性内切酶SmaI 2 U(Fermentas公司)混合物。37 $^{\circ}$ C水浴过夜(16 h), 2%琼脂糖凝胶(含GoldViewTM DNA染料), 105 V电泳35 min。将PCR产物及酶切产物与DNA片段长度标准物比较鉴定基因型。

主要观察指标: 两组MMP-9基因RR, RQ, QQ三种基因型及R, Q等位基因频率的分布。

设计、实施、评估: 资料及标本收集、DNA的提取为第一、三、六、八作者, 设计为第一、二作者, 实施为第一作者, 评估为第二、三、四、五、七作者。经过正规培训, 采用盲法评估。

统计学分析: 数据处理利用SPSS13.0软件包完成, 用Hardy-Weinberg平衡检验样本群体代表性; 各组基因型和等位基因频率差异比较采用 χ^2 检验, 并以比值比(OR)及其95%可信区间(95%CI)表示相对风险度, 等位基因频率=(2 \times 纯合子数+杂合子数)/(2 \times 受检人群); 主要检测指标均进行正态性检验, 对于偏态分布的资料经对数转换达到近似正态分布; 连续变量比较用 t 检验和方差分析; 综合评价各因素与冠心病相关性采用多因素Logistic回归分析; 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

王磊 \star , 男, 1983年生, 湖南省长沙市人, 汉族, 新疆医科大学在读硕士, 住院医师, 主要从事冠状动脉粥样硬化性心脏病的介入治疗及基础研究。
xjwanglei222@sina.com

通信作者: 马依彤, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011
myt-xj@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2011)02-00359-04

收稿日期: 2010-07-03
修回日期: 2010-08-05
(20100603010/YJ·Z)

2 结果

2.1 一般临床资料比较 见表1。

表1 两组临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

Index	Coronary heart disease (n=362)	Control (n=413)	P
Age ($\bar{x}\pm s$, yr)	55.80 \pm 10.83	54.14 \pm 10.24	0.11
BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	27.10 \pm 2.62	23.65 \pm 3.18	< 0.01
Total cholesterol ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.68 \pm 1.03	4.31 \pm 0.94	< 0.01
Triacylglycerol ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.95 \pm 1.07	1.93 \pm 0.47	0.89
C-HDL ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	0.97 \pm 0.25	1.30 \pm 0.67	< 0.01
C-LDL ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.46 \pm 0.84	2.34 \pm 0.75	0.17
Diabetes mellitus (n/%)	133/36.75	71/17.32	< 0.01
Smoking (n/%)	216/59.69	139/33.74	< 0.01
Alcohol drinking (n/%)	126/34.78	134/32.53	0.49
Hypertension (n/%)	205/56.63	123/29.78	< 0.01

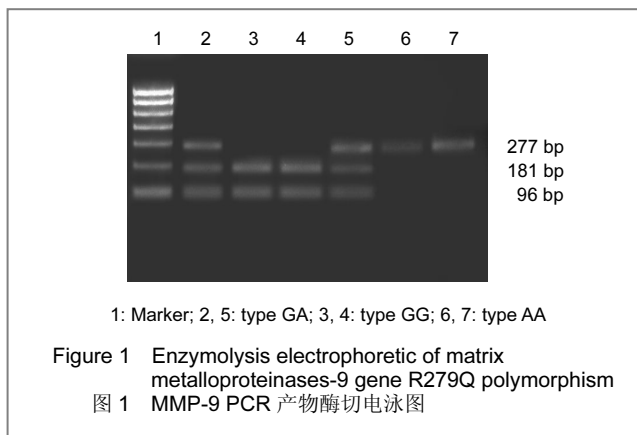
BMI: body mass index; C-HDL: high-density lipoprotein cholesterol; C-LDL: low-density lipoprotein cholesterol

冠心病组BMI指数、总胆固醇、吸烟及合并高血压病、糖尿病的比例较对照组明显升高, 而高密度脂蛋白降低($P < 0.01$)。

2.2 Hardy-Weinberg平衡检验 MMP-9基因R279Q基因型在冠心病组和对照组 χ^2 值分别为3.27和2.07 ($P > 0.05$), 符合Hardy-Weinberg平衡, 具有群体代表性。

2.3 MMP-9基因R279Q多态性分析 将提取的全血基因经PCR扩增后, 获得的特异性产物片段长度为277 bp。再经SmaI酶切后, A等位基因无酶切位点仍为一条带(277 bp), G等位基因被切为2个片段(96, 181 bp)。

故3种基因型分别为AA基因型(277 bp)、GA基因型(96, 181, 277 bp)、GG基因型(96, 181 bp), 部分酶切结果, 见图1。



2.4 两组MMP-9基因型频率及等位基因频率分布 冠心病组RQ+QQ基因型频率为65.7%, 对照组RQ+QQ基因型频率为62.2%, 两组无明显差异($\chi^2=1.04$, $P=0.31$)。

Q等位基因频率在冠心病组和对照组分别为44.3%和40.6%($\chi^2=2.26$, $P=0.13$)。见表2。

表2 冠心病组与对照组R279Q各基因型的分布
Table 2 Genotype distribution and allele frequencies of R279Q polymorphism between groups

Genotype	Coronary heart disease (n/%)	Control (n/%)	OR (95% CI)	P
RR	124/34.3	156/37.8	1	
RQ	155/42.8	179/43.3	1.10 (0.79-1.50)	0.60
QQ	83/22.9	78/18.9	1.34 (0.91-1.98)	0.14
RQ+QQ	238/65.7 ^a	257/62.2	1.17 (0.87-1.56)	0.31
R allele	403/55.7	491/59.4	1	
Q allele	321/44.3 ^b	335/40.6	1.17 (0.95-1.43)	0.13

^a $\chi^2=1.04$, ^b $\chi^2=2.26$, vs. control group

2.5 冠心病组不同冠状动脉病变支数亚组的R279Q基因型分布比较 在不同冠脉病变支数的亚组中, 携带RQ/QQ基因型组患者的冠状动脉狭窄程度和携带RR基

因型组患者差异无显著性意义($\chi^2=0.61$, $P=0.74$), 见表3。

表3 冠心病组不同冠脉病变支数亚组的R279Q基因型频率分布
Table 3 Genotype distribution of R279Q in different subsets of coronary heart disease patients

Accumulative count of coronary artery stenosis	n	Genotype (n/%)	
		RR	RQ+QQ
1	162	59/47.6	103/43.3
2	151	49/39.5	102/42.9
≥3	49	16/12.9	33/13.8
Total	362	124	238 ^a

^a $\chi^2=0.61$, $P=0.74$, vs. RR group

2.6 各因素与冠心病关系的多因素Logistic回归分析 多因素Logistic回归评估可能相关的风险因素与冠心病发病相关程度, 由表4可看出, 入选主效应模型的变量有总胆固醇、高血压病、吸烟、糖尿病和体质量指数。

表4 多因素非条件Logistic回归分析
Table 4 The results of no conditional logistic regression analysis

Risk factor	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
Total cholesterol	1.171	0.556	4.443	0.000	3.226	1.086-9.587
Hypertension	0.974	0.254	14.645	0.000	2.648	1.608-4.359
Smoking	0.934	0.299	9.742	0.002	2.544	1.415-4.572
Diabetes mellitus	0.809	0.392	4.374	0.035	2.243	1.052-4.798
Body mass index	0.172	0.048	13.025	0.001	1.188	1.082-1.305

3 讨论

3.1 相关知识点 冠心病是严重危害人类生命健康和生活质量的常见病、多发病, 其特征性病理基础是内膜粥样斑块形成和动脉壁硬化, 但具体机制尚未明确, 目前已经肯定的风险因素如年龄、性别、吸烟、糖尿病、高血压病等可以增加冠心病的易感性。当前研究认为, 冠心病是由环境因素和遗传因素共同作用所致的多基因遗传性疾病^[8-9], 其中遗传因素对冠心病的发生发展起着十分重要的作用^[10-11]。随着分子生物学和医学遗传学的发展, 从分子遗传学的角度探讨冠心病的发病机制日益成为研究热点^[12]。

MMP-9是人体许多生理过程的关键调节剂^[13]。病理情况下潜在型MMP-9被激活, 其表达上调, 通过介导血管中膜平滑肌细胞迁移、增殖、凋亡及细胞外基质的重塑在动脉粥样硬化发生发展中发挥作用^[14]。细胞外基质是血管壁的主要成分, 正常动脉壁上细胞外基质的合成与分解处于相对平衡, 成分相对稳定, 细胞不能产生活性的MMPs。而在动脉粥样硬化形成的过程中, MMP-9的分泌增多导致细胞外基质合成与降解的相对平衡被

打破, 促使AS的形成和发展。

位于MMP-9基因启动子区、编码区的一些单核苷酸多态性(SNP)位点已经被报道^[15], 但是目前尚未见维吾尔族人群的相关报道。研究发现, MMP-9基因6号外显子上的R279Q多态性位点是由于基因编码区401位置的碱基发生突变(G→A), 相应氨基酸编码由CGG变为CAG, 导致处于催化域的氨基酸发生错义突变(精氨酸→谷氨酰胺)^[16-17]。同时由于编码氨基酸的不同, 改变了MMP-9蛋白原有的磷酸化位点, 进而影响蛋白质合成、转运、加工以及信号转导过程, 从而在不同程度上对血清MMP-9水平造成影响。有研究显示, 279Q等位基因导致血清MMP-9水平升高, 与心血管死亡事件复合终点及非致命性心肌梗死的发生相关^[18]。Horone等^[19]研究发现, 携带RQ和QQ基因型的个体发生冠脉狭窄的风险比RR基因型个体增加。但是国内学者Zhi等^[20]在对1317例中国汉族人的研究中发现, R279Q多态性与冠心病的发病无相关性。另外一项研究也表明, R279Q多态性与冠心病发生无关^[21]。报道结果的差异可能是由于样本人群来源不同。

研究选取新疆维吾尔族人群为研究对象, 结果显示冠心病组和对照组RR、RQ和QQ基因型频率分别为(34.3%, 42.8%, 22.9%)和(37.8%, 43.3%, 18.9%)。冠心病组中RQ+QQ基因型频率为65.7%与对照组(62.2%)接近($\chi^2=1.04$, $P=0.31$)。等位基因频率分布的比较发现, Q等位基因在冠心病组和对照组分别为37.02%和31.11%($\chi^2=2.26$, $P=0.13$)。冠心病组不同冠脉病变支数亚组之间, Q等位基因携带个体冠脉狭窄程度与RR基因型数量接近($\chi^2=0.61$, $P=0.74$)。冠心病是一种复杂多基因遗传性疾病, 多因素非条件Logistic分析显示高胆固醇血症、吸烟、糖尿病、高血压病和BMI增高是新疆维吾尔族人群冠心病发病的独立风险因素。总之, 研究发现MMP-9基因R279Q多态性与新疆维吾尔族人群冠心病的发生、发展无明显相关性。

3.2 文章的偏倚和不足 未测定血清MMP-9的浓度, 未能反应R279Q多态性与MMP-9水平的相关性。

3.3 提供临床借鉴的意义 首次报道了MMP-9基因R279Q多态性与新疆维吾尔族人群冠心病的相关性, 丰富了遗传学不同种族人群资源库, 为进一步从分子遗传学的角度探讨冠心病的发病机制, 寻求冠心病相关遗传易感基因标记探索方向。

4 参考文献

[1] Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003;92(8):827-839.

- [2] Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev*. 2005; 85(1):1-31.
- [3] Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, et al. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. Association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation*. 1995; 91(8):2125-2131.
- [4] Allan JA, Docherty AJ, Barker PJ, et al. Binding of gelatinases A and B to type-I collagen and other matrix components. *Biochem J*. 1995; 309 (Pt 1):299-306.
- [5] O'Farrell TJ, Pourmotabbed T. Identification of structural elements important for matrix metalloproteinase type V collagenolytic activity as revealed by chimeric enzymes. Role of fibronectin-like domain and active site of gelatinase B. *J Biol Chem*. 2000; 275(36):27964-27972.
- [6] Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975; 51(4 Suppl):5-40.
- [7] Kern MJ. A simplified method to measure coronary blood flow velocity in patients: validation and application of a Judkins-style Doppler-tipped angiographic catheter. *Am Heart J*. 1990; 120(5): 1202-1212.
- [8] Li JJ. Inflammation: an important mechanism for different clinical entities of coronary artery diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2005; 118(21):1817-1826.
- [9] Porter A, Assali AR, Zahalka A, et al. Impaired fasting glucose and outcomes of ST-elevation acute coronary syndrome treated with primary percutaneous intervention among patients without previously known diabetes mellitus. *Am Heart J*. 2008; 155(2): 284-289.
- [10] Hlatky MA, Quertermous T, Boothroyd DB, et al. Polymorphisms in hypoxia inducible factor 1 and the initial clinical presentation of coronary disease. *Am Heart J*. 2007; 154(6):1035-1042.
- [11] Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, et al. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med*. 1994; 330(15):1041-1046.
- [12] Hu D. Cardiology in new millennium: what will the 21st century bring. *Chin Med J (Engl)*. 2000; 113(1):3-4.
- [13] Zhang X, Christenson LK, Nothnick WB. Regulation of MMP-9 expression and activity in the mouse uterus by estrogen. *Mol Reprod Dev*. 2007; 74(3):321-331.
- [14] Lemaître V, D'Armiento J. Matrix metalloproteinases in development and disease. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2006; 78(1):1-10.
- [15] Zhang B, Henney A, Eriksson P, et al. Genetic variation at the matrix metalloproteinase-9 locus on chromosome 20q12.2-13.1. *Hum Genet*. 1999; 105(5):418-423.
- [16] Murphy G, Knäuper V. Relating matrix metalloproteinase structure to function: why the "hemopexin" domain? *Matrix Biol*. 1997; 15(8-9):511-518.
- [17] Shipley JM, Doyle GA, Fliszar CJ, et al. The structural basis for the elastolytic activity of the 92-kDa and 72-kDa gelatinases. Role of the fibronectin type II-like repeats. *J Biol Chem*. 1996; 271(8): 4335-4341.
- [18] Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2003; 107(12):1579-1585.
- [19] Horne BD, Camp NJ, et al. Multiple-polymorphism associations of 7 matrix metalloproteinase and tissue inhibitor metalloproteinase genes with myocardial infarction and angiographic coronary artery disease. *Am Heart J*. 2007; 154(4):751-758.
- [20] Zhi H, Wang H, Ren L, et al. Functional polymorphisms of matrix metalloproteinase-9 and risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Mol Biol Rep*. 2010; 37(1):13-20.
- [21] Morgan AR, Zhang B, Tapper W, et al. Haplotypic analysis of the MMP-9 gene in relation to coronary artery disease. *J Mol Med*. 2003; 81(5):321-326.

来自本文课题的更多信息——

基金资助: 新疆自治区重大专项课题(200733146-3)。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。