

血管紧张素转化酶基因插入/缺失多态性与心血管疾病

胡福莉^① 综述 白玉菇 审校

(福建省心血管病研究所, 福州 350001)

摘要 近年研究发现血管紧张素转化酶基因存在插入/缺失多态性, 且与一些心血管疾病的发生有关。有报道在高血压病、左室肥厚、冠心病及心肌梗死患者中, 血管紧张素转化酶基因缺失型者明显增多, 认为缺失型是以上心血管疾病发生的危险因素之一。血管紧张素转化酶基因缺失型者循环及局部组织中该酶水平较插入型者明显增高, 可能与心血管疾病发生有关。但以上观点还存在很多争议, 有待于进一步证实。

关键词 心血管疾病; 血管紧张素转化酶; 基因多态性

1988年 Soubrier 等^[1]研究证实血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)基因全长 21 kb, 位于染色体 17q23, 由 26 个外显子(88~481 bp)和 25 个内含子组成。1990 年 Rigat 等^[2]用 ACE cDNA 探针与 ACE 基因杂交, 发现 ACE 基因存在多态性, 以其 16 内含子中长度为 287 bp 的 Alu 片段的有无为标志, 将 ACE 基因分为三型: 插入型纯合子(homozygotes for the insertion, II)、缺失型纯合子(homozygotes for the deletion, DD)和杂合子(heterozygotes, ID)。近年来, 相继有报道 ACE 基因插入/缺失(insertion/deletion, I/D)多态性与高血压病(essential hypertension, EH)、冠心病(coronary artery disease, CAD)等心血管疾病的发生发展有关, 本文现将近年来国内外有关研究结果进行综述。

1 血管紧张素转化酶基因插入/缺失多态性与高血压病及其心脑血管并发症

1991 年 Hilbert 等^[3]对自发性高血压大鼠和正常血压大鼠研究发现, 位于大鼠第 10 号和 X 染色体上的 BP/SP-1 和 BP/SP-2 基因与血压变化明显相关, 进一步的分析发现 BP/SP-1 基因位于大鼠 ACE 基因附近, 提示自发性高血压大鼠血压遗传性可能与 ACE 基因有关。1993 年 Morris BJ 等^[4]对 9 种所谓的 EH 候选基

因进行研究, 发现只有胰岛素受体基因和 ACE 基因缺失多态性与 EH 发生有关。1994 年 Morise T 等^[5]对日本人群的研究也发现 EH 组 DD 基因型频率明显高于对照组, 对应的 D 等位基因频率亦明显高于对照组, 认为 ACE 基因变异与 EH 的发生有关。而 Duru 等^[6]对美国人研究发现在白人 ACE 基因型与 EH 发生无关, 但在黑人中 EH 患者 DD 型频率明显高于正常对照组, 认为该基因型是 EH 的独立危险因素, 可见种族及遗传背景的差异对遗传性心血管病的研究具有重大影响。

除了以上的相关报道外, 亦有一些学者的研究结果提示 ACE 基因变异与 EH 发生无关。Hegele 等^[7]对 741 例 Hutterite 人的研究发现, 只有血管紧张素原(angiotensinogen, ATg)基因多态性与血压变化有关, 而 ACE 基因 I/D 情况与血压无关。Harrap 等^[8]将 170 名年轻高加索成人按其本人及父母血压高低分成 EH 易患人群与低危人群, 检测其 ACE 基因 I/D 情况, 发现两组间 ACE 基因 I/D 基因型分布相似, 认为 ACE I/D 多态性与 EH 遗传倾向无关。

心肌肥厚是高血压病的最常见并发症, 由于血管紧张素 II(angiotensin II, AT₂)不仅是强有力的血管收缩剂, 还能促进平滑肌细胞增殖, 导致心肌重塑的发生。Schunkert 等^[9]对 290 名左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)患者进行研究, 发现 LVH 在一定程度上是受遗传控制的, ACE 基因 DD 型是 LVH 的独立危险因素, 不依赖于心率、血压、体重指数、血脂、吸烟等因素的变化。他们还发现在 LVH 患者中有 62% 患者血压正常, 因而推测在无左心室超负荷等诱因存在的情况下, ACE 基因 DD 型对 LVH 的发展具有更重要的作用。Busjahn 等^[10]对 132 对孪生者的研究发现在 ACE 基因 II、ID 和 DD 基因型个体中, ACE 浓度分别为 24 ± 11 , 43 ± 18 , 58 ± 24 U/L ($P < 0.01$), 左心室后壁厚度分别为 8.1 ± 1.3 , 8.6 ± 1.7 和 8.9 ± 1.9 mm ($P < 0.05$), 提示 ACE 水平与左心室后壁厚度相关($r = 0.15$, $P < 0.05$), 而 ATg 基因多态性与血清 ATg 浓度及心脏大小无关。该结论与 Ohishi^[11]及胡福莉等^[12]的研究结果相一致。

^① 研究生, 现在河北省人民医院心内科, 石家庄 050001

近年来研究发现除了循环的肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)外,脑组织还存在局部的RAS,并参与全身及局部血压及血流的调节,与脑血管病的发生存在一定关联。因而Kario等^[13]对138名脑梗塞患者进行ACE基因型检测,发现腔隙性脑梗塞组ACE基因DD型频率为44%,高于对照组(31%, $P < 0.05$),在有明显症状的脑梗塞组和脑血栓形成组分别为48%和58%(与对照组比较 $P < 0.01$),认为ACE基因I/D多态性与缺血性脑血管病的发生有关。但是Sharma等^[14]对高加索人群的研究却未发现两者有相关性。

血管紧张素转化酶可以通过影响AT₂的产生,调节肾循环血流,与肾功能变化有关。但截至目前为止,尚未见有关ACE基因I/D多态性与EH肾病的关系的文章报道。但有人对糖尿病肾病的发生进行了研究,发现糖尿病患者血浆ACE水平较正常对照组有轻度增高,以糖尿病肾病组增高最明显,而在该组人群中ACE基因II型频率明显低于对照组,认为II基因型是糖尿病肾病低发生率的标志^[15]。是否在高血压肾病的发生中也存在同样的趋势还有待于进一步研究。

2 血管紧张素转化酶基因插入/缺失多态性与冠心病和心肌梗塞

血管紧张素转化酶可以催化AT₂的生成,加速缓激肽的灭活,使冠状血管张力增加,平滑肌细胞增殖,参与了冠状动脉粥样硬化的形成。1992年,Cambien等^[16]对英法四个地区的733名健康人和610例心肌梗塞(myocardial infarction, MI)后3~9个月的高加索人的研究发现,MI患者ACE基因D型频率明显高于对照组,而且这种差异即使在低载脂蛋白B,低体重指数人群中仍然显著,认为DD基因型是MI的独立危险因素,该结论与胡福莉等^[17]研究结果一致。Kamitani等^[18]对103名MI患者的研究发现,MI组ACE基因DD型及ATg基因II型(ATg基因235位的蛋氨酸被苏氨酸所替代)均明显高于对照组,在同时具有ACE基因DD型和ATg基因II型的患者,其相对危险度进一步增高。在另一组研究中,他们对91名接受经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)的急性MI患者随访3至6个月,发现再狭窄组ACE基因DD型明显高于未狭窄组,而两组间ATg基因II型无显著差别。此外,Tal-mud等^[19]对73例经冠状动脉造影确诊的CAD病人,给予降脂药物治疗3年,发现只有II、ID型病人冠状

动脉粥样硬化程度明显改善,而DD型却有轻度的进展,认为即使在血脂正常的低危人群,ACE基因DD型也是CAD的高危因素。

虽然有些学者的研究结果提示ACE基因I/D多态性与CAD发生有关,但亦有人持相反的观点,认为两者间无明显关联。美国Lindpainter等^[20]对22701名参加健康体检的男性医生进行研究发现10年内有387人发生MI,865例经冠状动脉造影证实为冠心病,分析其ACE基因型未能发现ACE基因变异与CAD发生有关。Samani等^[21]对233例接受PTCA治疗的CAD患者随访4个月,也未发现ACE基因多态性与再狭窄程度有关。

3 血管紧张素转化酶插入/缺失多态性与心脏病

Marian等^[22]对18个家族中100例肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)患者和106例正常亲属进行了研究,发现HCM组DD基因型及D等位基因频率均显著高于对照组,进一步对HCM组心源性猝死危险的分析发现,高猝死组D等位基因频率显著高于低猝死组,提示D等位基因与HCM及猝死的发生有关。该结果与陆林等^[23]及Iwai等^[24]结果一致。

Raynolds等^[25]对ACE基因I/D多态性与扩张型心肌病(idiopathic dilated cardiomyopathy, IDC)及缺血性心肌病(ischemic cardiomyopathy, ISC)间关系进行了研究。研究对象包括IDC患者112例,ISC患者102例,两者病人左心室射血分数均低于40%,结果发现IDC组DD基因型频率为36%,ISC组为39%,均显著高于对照组(24%)。提示DD基因型不但与ISC及IDC的发生有关,可能也是心肌病患者心衰进展的危险因素。

4 血管紧张素转化酶基因插入/缺失多态性影响心血管病发生的可能机制

以往的大量研究表明,对某一个体而言,体内ACE水平是相当稳定的,不受饮食、血压等环境因素的影响。而在不同个体之间,其差异又非常显著。Cambien等^[26]对家族人群的研究发现,循环ACE水平可能受到某个基因的控制。而Rigat的研究结果进一步证实ACE基因I/D多态性是影响循环ACE水平的主要因素,负责47%的血清ACE水平变异。在DD基因型血清ACE水平最高,是II基因型的2倍,ID型居中。除了Rigat的报道外,Morris等^[27]和Marre等^[15]也得出

了相似的结论。

近两年来,有学者对 ACE 基因 I/D 多态性与 AT₂ 的关系也进行了初步的研究。Ueda 等^[28]报道 ACE 基因 DD 型正常人血浆 AT₂ 水平较 ID、II 型者增高,但未达显著性水平,三种基因型间肾素活性、醛固酮水平亦无明显差别。不过,他们给研究对象静注血管紧张素 I 时发现,DD 型者对血管紧张素 I 的升压反应明显高于 II 型者,认为 DD 型者对血管紧张素 I 反应较 II 型者敏感。Dieguez-lucena 等^[29]对 ACE 基因与 AT₂ 受体的研究发现,正常人和未接受治疗的 EH 病人中 DD 型者血浆 AT₂ 水平和 AT₂ I 型受体表达均较 II 型高,应用 ACE 抑制剂后,ACE 基因 DD 型者 AT₂ I 型受体和血浆 AT₂ 水平均明显下降,而 II 型者仅有轻度下降。应用钙离子拮抗剂后,II、ID 型者 AT₂ I 型受体表达明显下降,但 AT₂ 水平无明显变化。应用 β 受体阻滞剂后,AT₂ I 型受体及血浆 AT₂ 均无明显变化。此外,他们对长期治疗的 EH 病人进行基因分析,发现 DD 型者 72% 以 ACE 抑制剂作为有效降压药长期服用,而 II 型者 58% 服用钙离子拮抗剂。虽然以上结论还有待于进一步证实,但这些研究为 ACE 基因多态性与心血管疾病间联系提供了一些解释。

另外,近年研究发现除了循环的 RAS 外,还存在局部的 RAS,局部组织可以直接产生 AT₂,参予血管功能的调节。有人认为局部 RAS 在 EH、CAD 的发生中可能具有更重要的意义。Danser 等^[30]对 79 名因非心脏事件死亡患者研究发现,ACE 基因 DD 型者心肌组织中 ACE 活性较 ID、II 型者明显增高,ID 与 II 型间无明显差别。但是 Danser 未对局部 RAS 中其它成份进行检测。

综上所述,ACE 基因 I/D 多态性是否是 EH、CAD 等心血管疾病发生的遗传学基础,从目前研究结果看,还存在太多争议,尤其在遗传背景的人群中,其结果相差很大,有必要进行更加广泛、深入、系统的研究,揭示 ACE 基因 I/D 多态性与心血管疾病发病间的联系及作用机制,并进一步探讨 ACE 抑制剂的临床治疗选择与效果。

参考文献

- 1 Soubrier F, Alhene-Gelas F, Herbeth B, et al. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, **85**: 9 386.
- 2 Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for the half variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*, 1990, **86**: 1 343~346.
- 3 Hibert P, Lindpainter K, Beckmann JS, et al. Chromosomal mapping of two genetic loci associated with blood pressure regulation in heredity hypertensive rats. *Nature*, 1991, **353**: 521~529.
- 4 Morris BJ, Zee RY, Ying LH, et al. Independent, marked association of alleles of the insulin receptor and dipeptidyl carboxypeptidase-I gene with essential hypertension. *Clin Sci Colch*, 1993, **85** (2): 189~195.
- 5 Morise T, Takeuchi Y, Takeda R. Angiotensin-converting enzyme polymorphism and essential hypertension. *Lancet*, 1994, **343**: 125.
- 6 Duru Farrow S, Wang JM, et al. Frequency of a deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is increased in African-Americans with hypertension. *Am J Hyperten*, 1994, **7** (8): 759~762.
- 7 Hegele RA, Brunt JH, Vonnely PW. A polymorphism of the angiotensinogen gene associated with variation in blood pressure in a genetic isolate. *Circulation*, 1994, **90** (5): 2 207~212.
- 8 Harrap SB, Davidson HR, Connor JM, et al. The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. *Hypertension*, 1993, **21** (4): 455~460.
- 9 Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*, 1994, **330** (23): 1 634~638.
- 10 Busjahn A, Knoblauch H, Knoblauch M, et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms, plasma levels, cardiac dimensions. *A Twin Study*, 1997, **29**(Part 2)(1): 165~170.
- 11 Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*, 1994, **331** (1): 1 097~098.
- 12 胡福莉,白玉茹,伍严安,等.血管紧张素转化酶基因缺失多态性与高血压患者左室肥厚的关系.福建医科大学学报,1997, **31** (2): 166~168.
- 13 Kario K, Kanai N, Matsuo T, et al. Ischemic stroke and the gene for angiotensin-converting in Japanese hypertensives. *Circulation*, 1996, **93**: 1 630~633.
- 14 Sharma P, Carter ND, Barley J, et al. A molecular approach to assessing the genetic risk of cerebral infarction deletion polymorphism in the gene encoding angiotensin I-converting enzyme. *J Hum Hypertens*, 1994, **8**: 645~

- 648.
- 15 Marre M, Bernadet P, Gallols Y, et al. Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes*, 1994, **43**: 384~388.
- 16 Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk for myocardial infarction. *Nature*, 1992, **359**: 641.
- 17 胡福莉,白玉茹,伍严安,等. 血管紧张素转化酶基因插入/缺失多态性与冠心病的关系. 中国动脉硬化杂志, 1997, **5**(4): 300~303.
- 18 Kamitani A, Rakugi H, Higaki J, et al. Enhanced predictability of myocardial infarction in Japanese by combined genotype analysis. *Hypertension*, 1995, **25**(5): 950~953.
- 19 Talmud PJ, Watts GF, McBride S, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the course of angiographically defined coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 1995, **114**: 133~135.
- 20 Lindpainter K, Pfeffer MA, Kreutz R, et al. A prospective evaluation of an angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic disease. *N Engl J Med*, 1995, **332**(11): 706~711.
- 21 Samani N, Martin DS, Brack M, et al. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and risk of restenosis after coronary angioplasty. *Lancet*, 1995, **345**: 1 013~016.
- 22 Marian A, Yu QT, Workman R, et al. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet*, 1993, **342**: 1 085~086.
- 23 陆林,于金德,况少青,等. 血管紧张素转化酶基因多态性与肥厚性心肌病的关系. 临床心血管病杂志, 1996, **12**(3): 137~139.
- 24 Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, et al. DD genotype of the angiotensin converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 1994, **90**(6): 2 622~628.
- 25 Raynolds M, Bristow MR, Bush EW, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*, 1993, **342**: 1 073~075.
- 26 Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B, et al. Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level. The Nancy Study. *Am J Hum Genet*, 1988, **43**: 774~780.
- 27 Morris BJ, Zee RY, Schraoer AP. Different frequencies of angiotensin-converting enzyme genotypes in older hypertensive individuals. *J Clin Invest*, 1994, **94**: 1 085~089.
- 28 Ueda S, Elliott HL, Morton JJ, et al. Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with the deletion genotype (DD) for angiotensin-converting enzyme. *Hypertension*, 1995, **25**(6): 1 266~269.
- 29 Dieuez-Iucena JL, Aranda-Lara P, Ruiz-Galdon M, et al. Angiotensin I converting enzyme genotypes and angiotensin I receptors response to therapy. *Hypertension*, 1996, **28**(1): 98~103.
- 30 Danser AHJ, Schalekamp MADH, Bax WA, et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation*, 1995, **92**(6): 1 387~388.
- (1997-07-22 收到, 1998-01-22 修回)