

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2003)11-04-0352-03

## 冠心病患者血管紧张素转化酶基因多态性与其血清活性及血管紧张素 $\text{Ang II}$ 水平的关系

胡福莉, 齐晓勇, 谷剑, 李树仁, 程文杰, 缴涛, 杨爽, 高丽君, 陈淑霞

(河北省人民医院心脏中心, 河北省石家庄市 050051)

[关键词] 内科学; 血管紧张素转化酶基因多态性与活性的关系; 多聚酶链式反应; 冠状动脉疾病; 血管紧张素 $\text{Ang II}$  血管紧张素转化酶

[摘要] 为探讨冠心病患者血管紧张素转化酶基因多态性与血清中血管紧张素转化酶活性及血浆中血管紧张素 $\text{Ang II}$ 水平的关系, 测定76例冠心病患者和68例健康人血管紧张素转化酶基因型、血清中血管紧张素转化酶活性和血浆血管紧张素 $\text{Ang II}$ 水平, 并对循环中血管紧张素转化酶活性和血管紧张素 $\text{Ang II}$ 水平进行直线相关分析。结果发现:

冠心病组和正常对照组血清血管紧张素转化酶、血浆血管紧张素 $\text{Ang II}$ 水平无明显差别; ④两组内不同基因型间血管紧张素转化酶活性存在显著差别, 缺失型者明显高于杂合子和插入型者, 但不同基因型间血管紧张素 $\text{Ang II}$ 水平无明显差别; ④血清血管紧张素转化酶活性和血浆血管紧张素 $\text{Ang II}$ 水平无显著相关。结果提示, 基因插入缺失多态性是决定血清血管紧张素转化酶活性的重要因素, 但与血浆血管紧张素 $\text{Ang II}$ 水平无关。血清血管紧张素转化酶活性和血浆血管紧张素 $\text{Ang II}$ 水平无显著相关, 血管紧张素转化酶基因多态性与冠心病发生、发展的关系并非是通过升高循环血管紧张素 $\text{Ang II}$ 水平实现的。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

### Association between Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and Angiotensin Converting Enzyme Activity and Angiotensin $\text{Ang II}$ Level in Coronary Artery Disease

HU Fu-Li, QI Xiao-Yong, GU Jian, LI Shu-Ren, CHEN Wen-Jie, JIAO Tao, YANG Shuang, GAO Li-Jun, and CHEN Shu-Xia  
(Cardiology Center, Hebei Provincial Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

[KEY WORDS] Coronary Artery Disease; Angiotensin $\text{Ang II}$ ; Angiotensin Converting Enzyme; Polymerase Chain Reaction; Gene Polymorphism

[ABSTRACT] **Aim** To study the association between angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism and ACE activity, angiotensin $\text{Ang II}$  ( $\text{Ang II}$ ) in coronary artery disease patients. **Methods** The serum ACE activity and plasma  $\text{Ang II}$  level in 76 patients with coronary artery disease and 68 healthy subjects were measured. The relation between serum ACE activity and plasma  $\text{Ang II}$  level was analyzed by linear regression. **Results** The serum ACE activity and plasma  $\text{Ang II}$  level were similar in coronary artery disease and control groups. But the serum ACE activity in different genotypes was significantly different in the two groups. The serum ACE activity in DD genotype (homozygotes for the deletion) was markedly higher than in ID genotypes (heterozygotes) and II genotypes (homozygotes for the insertion). The plasma  $\text{Ang II}$  level was similar in different genotypes in the two groups. No correlation was found between serum ACE activity and plasma  $\text{Ang II}$  level. **Conclusion** The ACE gene insertion/deletion polymorphism is the important factor that influenced the serum ACE activity. However it has no influence on plasma  $\text{Ang II}$  level. There is no relationship between the serum ACE activity and plasma  $\text{Ang II}$  level. The findings suggest the mechanism that ACE insertion/deletion polymorphism contribute to the generation or development of coronary artery disease is not completed by increasing plasma  $\text{Ang II}$  level.

血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)是肾素-血管紧张素-醛固酮系统中的一个重要酶, 可以催化血管紧张素 $\text{iv}$ 转化成血管紧张素 $\text{Ang II}$  ( $\text{Ang II}$ ), 引起血管内皮损伤、血管平滑肌细胞增殖, 在动脉粥样硬化的发生中具

有重要作用。近年研究发现ACE基因存在插入缺失多态性, 并与高血压、冠心病、心肌病等心血管疾病的发生有关<sup>[1-3]</sup>, 但其确切机制未明。本文将探讨冠心病患者循环中ACE、 $\text{Ang II}$ 水平与ACE基因型之间的关系。

[收稿日期] 2002-08-09 [修回日期] 2003-04-27

[作者简介] 胡福莉, 女, 1971年出生, 主治医师, 河北省沧县人, 电话: 5988262, E-mail: smyyhu@163.com。齐晓勇, 男, 1959年出生, 教授, 博士研究生导师, 主任医师。谷剑, 男, 1966年出生, 副主任医师。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

冠心病组76例, 男性40例, 女性36例, 年龄

60.08 ± 5.42 岁, 其中心绞痛病人 40 例, 心肌梗死病人 36 例, 均行冠状动脉造影检查, 存在 1~3 支冠状动脉病变, 狭窄达 50% 以上。对照组 68 例, 男性 32 例, 女性 36 例, 年龄 56.23 ± 6.64 岁。以上两组病人均经严格检查排除特发性心肌病、肺部疾病、糖尿病及结缔组织病。

### 1.2 血管紧张素转化酶基因型测定

应用多聚酶链式反应方法检测。多聚酶链式反应引物: 正向: 5' CTGGAGACCAACTCCCATCCTTTCT3', 反向: 5' GATGTGGCCATCACATTCGTCA GAT3', 由上海细胞生物研究所合成。反应产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳, 只有一条 190 bp 片段的为缺失型纯合子 (homozygotes for the deletion, DD 基因型), 只有一条 490 bp 片段的为插入型纯合子 (homozygotes for the insertion, II 基因型), 既有 190 bp 片段又有 490 bp 片段的为杂合子 (heterozygotes, ID 基因型)。

### 1.3 血清血管紧张素转化酶活性测定

采用紫外分光光度法测定血清 ACE 活性。药盒购自中国人民解放军海军总医院。药盒批内变异系数 1.3%, 批间变异系数 2.5%。

### 1.4 血浆血管紧张素 Ⅱ水平测定

采用放射免疫分析法。药盒购自中国人民解放军海军总医院。药盒批内变异系数 3.6%, 批间变异系数 6.5%。

### 1.5 统计方法

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 各组间比较采用 *t* 检验, 对

血清 ACE 活性与血浆 Ang Ⅱ水平进行直线相关分析。P < 0.05 为有显著性差异。

## 2 结果

冠心病组和正常对照组血清血管紧张素转化酶活性及血浆血管紧张素 Ⅱ水平比较无明显差别 (表 1, Table 1)。对冠心病组和正常对照组血管紧张素转化酶基因不同基因型间循环血管紧张素转化酶活性、血管紧张素 Ⅱ水平进行比较, 两组内不同基因型间 ACE 活性存在显著差别, DD 型较 ID 型、DD 型较 II 型、ID 型较 II 型均明显增高 (表 2, Table 2)。两组内不同基因型间血管紧张素 Ⅱ水平无明显差别 (表 3, Table 3)。对血清血管紧张素转化酶活性与血浆血管紧张素 Ⅱ水平进行直线相关分析, 发现两者无显著相关 ( $r = 0.23, P > 0.05$ )。

表 1. 冠心病组和正常对照组血清血管紧张素转化酶活性及血浆血管紧张素 Ⅱ水平比较

Table 1. Comparison of serum angiotensin converting enzyme and plasma angiotensin Ⅱ in coronary artery disease and controls

分 组	n	血管紧张素转化酶 (u/L)	血管紧张素 Ⅱ (ng/L)
冠心病组	76	27.28 ± 3.68	80.39 ± 38.79
对照组	68	25.87 ± 5.38	75.42 ± 28.56

表 2. 冠心病组和正常对照组血管紧张素转化酶基因不同基因型间血清血管紧张素转化酶活性的比较

Table 2. Comparison of serum angiotensin converting enzyme in different genotypes in coronary artery disease and controls

分 组	缺失型纯合子		杂合子		插入型纯合子	
	n	$\bar{x} \pm s$ (u/L)	n	$\bar{x} \pm s$ (u/L)	n	$\bar{x} \pm s$ (u/L)
冠心病组	33	32.4 ± 4.2 <sup>ab</sup>	22	27.3 ± 3.4 <sup>c</sup>	21	22.5 ± 6.2
对照组	18	33.3 ± 5.5 <sup>ab</sup>	22	25.3 ± 4.9 <sup>c</sup>	28	22.1 ± 5.0

a:  $P < 0.05$ , 与杂合子比较; b:  $P < 0.01$ , 与插入型纯合子比较; c:  $P < 0.05$ , 与插入型纯合子比较。

表 3. 冠心病组和正常对照组血管紧张素转化酶基因不同基因型间血浆血管紧张素 Ⅱ水平的比较

Table 3. Comparison of plasma angiotensin Ⅱ in different genotypes in coronary artery disease and controls

分 组	缺失型纯合子		杂合子		插入型纯合子	
	n	$\bar{x} \pm s$ (ng/L)	n	$\bar{x} \pm s$ (ng/L)	n	$\bar{x} \pm s$ (ng/L)
冠心病组	33	79.3 ± 28.1	22	82.0 ± 47.5	21	72.2 ± 43.8
对照组	18	77.7 ± 24.0	22	75.0 ± 31.4	28	69.8 ± 2.6

## 3 讨论

血管紧张素转化酶是肾素—血管紧张素—醛固

酮系统中的一个重要酶,能催化血管紧张素 iv 转化成 Ang Ⅱ 导致血管收缩、平滑肌细胞增殖。研究表明不同个体间循环 ACE 水平差异很大,但在同一个体内其水平相当稳定,与饮食习惯、吸烟等因素变化无关。Cambien<sup>[4]</sup>对家族人群的研究发现,ACE 水平受到某一主基因的控制,并推测该基因存在多态性。本组研究显示,冠心病与对照组间 ACE 水平无明显差别,但在对照组与冠心病组两组内 II、ID、DD 不同基因型间血清 ACE 活性依次升高并达显著差异,可见 ACE 基因插入缺失多态性是决定循环 ACE 水平的重要因素。

以往有研究提示,ACE 基因 DD 型是冠心病的独立危险因素,且与冠心病的进展有关<sup>[5,6]</sup>。Ang Ⅱ 具有强大的血管收缩作用,并能促进血管平滑肌细胞增殖、肥大,促进原癌基因的表达,使血管壁硬化,管腔狭窄,参与动脉硬化的形成。所以有人推测 ACE 基因 DD 型患者血清中较高的 ACE 可以催化形成更多的 Ang Ⅱ,从而促进冠心病的发生、发展。但本文发现冠心病与对照组间 Ang Ⅱ 水平无明显差别,两组内不同基因型间 Ang Ⅱ 水平亦无明显差别。直线相关分析发现,血浆 Ang Ⅱ 水平与血清 ACE 活性无显著相关。提示 ACE 基因型是决定血清 ACE 活性的主要因素,但对血浆 Ang Ⅱ 水平影响不大。ACE 虽是 Ang Ⅱ 生成的催化酶,但并非其限速酶,除

了 ACE 以外,糜酶也是高效的 Ang Ⅱ 形成酶<sup>[7]</sup>,另外激肽释放酶还可直接催化血管紧张素原转化成 Ang Ⅱ。可见循环 ACE 水平与血浆 Ang Ⅱ 含量变化之间的关系是非常复杂的,受到其他多种酶的干扰。ACE 基因 DD 基因型与冠心病发生、发展的关系并非是通过升高血浆 Ang Ⅱ 水平实现的,其确切机制有待于进一步研究探讨。

#### [参考文献]

- [1] 叶琼,吴可贵,曾开洪,林吉安,林金秀. 血管紧张素转化酶基因多态性与原发性高血压之间的关系. 高血压杂志, 1998, 6 (1): 11-13
- [2] Marian AJ, Qurtao Y, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet*, 1993, 342: 1 085-086
- [3] Park HY, Kwon HM, Kim D. The angiotensin converting enzyme genetic polymorphism in acute coronary syndrome ACE polymorphism as a risk factor of acute coronary syndrome. *J Korean Med Sci*, 1997, 12: 391-397
- [4] Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B, Andre JL, Rakotovo R, Gonzales MF, et al. Familial resemblance of plasma angiotensin converting enzyme level. The Nancy Study. *Am J Hum Genet*, 1988, 43: 774-780
- [5] Pfohl M, Athanasiadis A, Koch M, Clemens P, Benda N. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene is associated with coronary artery plaque calcification as assessed by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardio*, 1998, 31: 987-991
- [6] 胡福莉,伍严安,陈发文,陈慧,胡锡衷. 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
- [7] Urata H, Nishimura H, Ganten D. Chymase dependent angiotensin Ⅱ forming systems in humans. *Am J Hypertens*, 1996, 9 (3): 277-284

(此文编辑 曾学清)

## 投稿须知: 我刊对所投文稿的要求和注意事项

1. 所投文稿必须一式两份(因我刊需同时送请两位相关专家审稿),若只投一份文稿,就不能保证在规定的时间内有结果。插图应一式三份,其中两份贴在文稿上供审稿用,一份用信封另装供制版用。若文稿中有照相图,三份图都必须是原件。

2. 投稿时应附作者简介,至少介绍三个主要作者(诸如第一作者、通讯作者、课题负责人、研究生及进修生导师、文章的主要贡献者)的性别、出生年月、籍贯(写到县市)、学位、从事专业、研究方向、主要成就、职称、联系电话和 E-mail 等。

3. 作为中国科学技术协会主管的国家级期刊,我刊已经签署《全国性学会科技期刊道德公约》。投稿时请附作者单位或文稿工作所在单位介绍信,并请主要作者签字声明: ①文稿内容素材真实; ②署名及作者排名无争议; ③在我刊规定的期限内未一稿多投。文献综述请附审稿者的学术身份证明信。

4. 我刊收到文稿后,会立即登记编号,并寄给回执。今后联系,请写明文稿登记号。

5. 为杜绝草率投稿和一稿多投,我刊酌情收取稿件处理费,每篇 50 元。我刊在收到稿件处理费后,方可处理该稿件。

6. 无特殊情况,文稿录用通知三个月内发出,并发出收取版面费和彩色插图制作费通知书。请作者接到录用通知后,填写文章发表授权书,汇出所需费用,表明作者同意该文只在我刊发表。编辑部收到授权书和有关费用后,继续发出文稿送作者处理通知单(修稿单),将稿件送作者修改。版面费发票亦同时挂号寄出。不录用的文稿会书面通知作者,并退稿。

作者在投寄文稿三个月后既未收到录用通知,又未收到修稿单(先收到此单的作者文章需经修改后才能确定是否录用),表明该文稿仍在处理当中,可来电或 E-mail 查询。查询时,请告诉文稿登记号。

7. 收到文稿处理通知单的作者请在规定的时间内按要求修改后寄回,若因故不能按期修回,请告知编辑部;若因异地耽搁,请说明。寄修改稿时,应将一本装有该修改稿的 3.5 英寸磁盘寄到编辑部,编辑部在收到修改稿和磁盘后即安排版面。

8. 文稿刊登后,送第一作者当期刊两册,其他作者一册;主要文章另送第一作者或通讯作者单行本 10 份,并酌付稿酬。

9. 投稿、修回稿及装有修回稿的软盘请寄: 421001,湖南省衡阳市南华大学内,中国动脉硬化杂志编辑部收,勿寄给个人。修回稿除了寄纸稿外,也可发 E-mail,地址是 dmzjb@163.net;编辑部的联系电话为 0734-8281289。