

抵抗素基因 420 G/G 基因型与高血压发病年龄相关

张凌云, 金勇君, 安新荣, 张 蕾, 张 立

(滨州医学院内分泌科, 山东省滨州市 256600)

[关键词] 高血压病; 抵抗素基因; 单核苷酸多态性; 年龄

[摘要] 目的 研究在中国北方汉族人群中抵抗素基因 5'末端启动子区 g-420 C>G 多态性与高血压发病年龄的相关性。方法 选取高血压病组 121例, 其中年龄<40岁的 43例, 年龄≥40岁的 78例, 对照组 92例, 其中年龄<40岁的 42例, 年龄≥40岁的 50例, 采用聚合酶链反应-限制性片长多态性方法分析抵抗素 420 C/G 多态性基因型。结果 高血压病患者中, 年轻患者的抵抗素基因 420 G/G 基因型频率高于年长组 ($P=0.006$), 其与发病年龄相关; 年龄<40岁的年轻人群中, 高血压病患者的抵抗素基因 420 G/G 基因型频率也显著高于对照组 ($P=0.001$), 其与高血压病发病相关。结论 高血压病青年发病与抵抗素基因 420 G/G 基因型相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Onset Age of Hypertension Related to the G/G Genotype of Resistin Single Nucleotide Polymorphism at -420

ZHANG Ling-Yun, JIN Yong-Jun, AN Xin-Rong, ZHANG Lei and ZHANG Li

(Department of Endocrinology, Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256600, China)

[KEY WORDS] Hypertension; Resistin Gene; Single Nucleotide Polymorphism; Age

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relation between the resistin gene 5' promoter region-420 C>G polymorphism and the age at onset of hypertension. **Methods** 121 hypertension were selected, including 43 age < 40 years, 78 age ≥ 40 years and 92 control, including 42 age < 40 years, 50 age ≥ 40 years, the resistin 420 C/G polymorphism genotype was analyzed by polymerase chain reaction-restriction fragment polymorphism (PCR-RFLP). **Results** The frequency of the G/G genotype of resistin single nucleotide polymorphism at -420 in younger hypertension was higher ($P=0.006$) and related to the age of onset. In young group, the frequency of the G/G genotype in hypertension was higher than control ($P=0.001$) and related to the onset of hypertension. **Conclusion** Younger-onset hypertension was related to the G/G genotype of resistin single nucleotide polymorphism at -420.

高血压病是一个多基因疾病, 近来研究表明高血压病与胰岛素抵抗有相关性。2001年 Steppan 等^[1]在对噻唑烷二酮类药物作用机制的研究中发现抵抗素 (resistin), 认为极有可能是联系肥胖和胰岛素抵抗的重要因子。多项研究表明抵抗素基因存在多个单核苷酸多态性, 且在不同国家、不同种族中有很大差异, 其中对 5'末端调控区 420 C/G 多态性与高血压病相关性研究在不同人群中结果尚不一致, 而且抵抗素与高血压病发病年龄相关性研究尚未见报道。本研究采用聚合酶链反应-限制性片长多态性 (PCR-RFLP) 方法分析抵抗素 420 C/G 多态性基因型, 研究在中国北方汉族人群中抵抗素基因 5'末端启动子区 g-420 C>G 多态性与高血压病发

病年龄的相关性。

1 对象和方法

1.1 研究对象

全部研究对象为山东滨州地区汉族人, 共 213 例。高血压病组 121例, 为 2008年 1月~12月在我院就诊的初发高血压病患者, 已基本排除继发性高血压, 无糖尿病等合并症。其中年龄<40岁的 43例, 男性 25例, 女性 18例; 年龄≥40岁的 78例, 男性 31例, 女性 47例。对照组 92例, 为 2008年 1月~12月期间的健康体检者, 均无高血压病史。其中年龄<40岁的 42例, 男性 24例, 女性 18例; 年龄≥40岁的 50例, 男性 27例, 女性 23例。

1.2 聚合酶链反应-限制性片长多态性分析抵抗素 420 C/G 多态性基因型

采集空腹肘静脉血 5 mL, 置于抗凝管中, 分离提取白细胞, 以酚-氯仿法制备基因组脱氧核糖核酸。根据人抵抗素基因特异序列设计引物, 上游为

[收稿日期] 2009-09-10 [修回日期] 2009-12-05

[作者简介] 张凌云, 硕士, 讲师, 主要研究胰岛素抵抗、糖尿病和代谢综合征。Email: dhbandzk0603@126.com。金勇君, 博士, 副教授, 主要研究肥胖及骨代谢。安新荣, 主任护师, 主要研究内分泌及心血管疾病的护理。

5'-GAGAAGTGGTCTTGCTCTG3' (-705), 下游为 5'-GGCTTGGCTAATAAGTCCC-3' (-294), 扩增片长 412 bp。PCR 反应条件为 94℃ 预变性 3 min, 94℃ 变性 30 s, 55℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 1 min, 共循环 35 次, 末次循环后 72℃ 再延伸 3 min。将扩增产物在 37℃ 酶切 4 h 后进行琼脂糖凝胶电泳, 分析基因型。

1.3 统计学分析

采用 SPSS13.0 进行统计学分析。基因型比较采用 χ^2 检验, 相关性分析采用 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 高血压病组与对照组基因型分布

与对照组相比, 高血压病组抵抗素基因 5' 末端启动子区 g-420 基因型频率差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1); 在研究对象总体中, 抵抗素基因 420 G/G 基因型与高血压病之间无明显相关 (表 2)。

表 1 高血压病组与对照组基因型频率比较 (例)

分 组	n	CC	CG	GG
高血压病组	121	55(45.4%)	48(39.7%)	18(14.9%)
对照组	92	42(45.6%)	40(43.5%)	10(10.9%)

表 2 抵抗素基因 420 G/G 基因型与高血压病相关性分析

	χ^2	P	OR	95% CI
GG 与 CC	0.515	0.473	1.375	0.575~3.285
GG 与 CG	0.822	0.365	1.500	0.622~3.615
CG 与 CC	0.087	0.768	0.916	0.513~1.638
GG+CG 与 CC	0.001	0.977	1.008	0.585~1.737
GG 与 CC+CG	1.209	0.271	1.587	0.693~3.633

2.2 高血压病组中年龄 < 40 岁者与年龄 ≥ 40 岁者基因型频率比较

在高血压组中, 年龄 < 40 岁者抵抗素基因 5' 末端启动子区 g-420 G/G 基因型频率比年龄 ≥ 40 岁者明显升高 ($P < 0.01$)。对高血压病组抵抗素基因 420 G/G 基因型与发病年龄进行相关性分析, 发现抵抗素基因 420 G/G 基因型与发病年龄相关 (表 3 和表 4)。

2.3 年龄 < 40 岁人群中高血压病组与对照组的基因型频率比较

年龄 < 40 岁的年轻人群中, 高血压病组抵抗素

基因 5' 末端启动子区 g-420 G/G 基因型频率比对照组明显升高 ($P < 0.01$)。对年龄 < 40 岁的人群抵抗素基因 420 G/G 基因型与高血压病进行相关性分析, 发现抵抗素基因 420 G/G 基因型与高血压病发病相关 (表 5 和表 6)。

表 3 高血压病组中年龄 < 40 岁者与年龄 ≥ 40 岁者基因型频率比较 (例)

分 组	n	CC	CG	GG
< 40 岁组	43	16(37.2%)	16(37.2%)	11(25.6%) ^a
≥ 40 岁组	78	39(50.0%)	32(41.0%)	7(9.0%)

a 为 $P = 0.006$ 与 ≥ 40 岁组比较。

表 4 高血压病组中抵抗素基因 420 G/G 基因型与发病年龄相关性分析

	χ^2	P	OR	95% CI
GG 与 CC	5.966	0.015	3.830	1.260~11.646
GG 与 CG	4.179	0.041	3.143	1.024~9.648
CG 与 CC	0.215	0.643	1.219	0.528~2.812
GG+CG 与 CC	1.829	0.176	1.688	0.788~3.613
GG 与 CC+CG	6.037	0.014	3.487	1.238~9.820

表 5 年龄 < 40 岁人群高血压病组与对照组基因型频率比较 (例)

分 组	n	CC	CG	GG
高血压组	43	16(37.2%)	16(37.2%)	11(25.6%) ^a
对照组	42	22(52.4%)	17(40.5%)	3(7.1%)

a 为 $P = 0.001$, 与对照组比较。

表 6 年龄 < 40 岁人群中抵抗素基因 420 G/G 基因型与高血压病相关性分析

	χ^2	P	OR	95% CI
GG 与 CC	5.450	0.020	5.042	1.207~21.064
GG 与 CG	3.64	0.056	3.896	0.916~16.570
CG 与 CC	0.290	0.590	1.294	0.506~3.308
GG+CG 与 CC	1.978	0.160	1.856	0.781~4.411
GG 与 CC+CG	5.251	0.022	4.469	1.148~17.403

3 讨论

高血压病是一种以血压升高为主要表现的综合征, 是多种心、脑血管疾病的重要病因, 并随着经济的发展患病率日趋增高, 特别在发展中国家尤为明显。我国现有高血压病患者超过 1.6 亿, 且出现逐

渐低龄化趋势。

2001年 Steppan等^[1]发现了一种脂肪细胞源性激素,并命名为抵抗素(resistin)。研究发现,抗糖尿病药物罗格列酮可显著降低抵抗素基因的表达及蛋白的分泌;在遗传性肥胖和饮食诱导的肥胖小鼠,血清抵抗素水平显著增加;抵抗素可以使正常小鼠的糖耐量及胰岛素作用受损;免疫中和抵抗素可改善高血压病小鼠模型的血糖及胰岛素的作用。因此认为抵抗素是肥胖和糖尿病之间的连接点。国内外研究均显示抵抗素参与胰岛素抵抗的发生过程,与胰岛素抵抗之间存在相关性^[2-5]。

高血压病与胰岛素抵抗的相关性是近年研究的热点,研究表明高血压病与多种致胰岛素抵抗因子之间存在相关性^[6-8],我们的研究也表明抵抗素水平与高血压之间存在相关性^[9]。抵抗素 5'末端调控区 420 C/G多态性被认为与2型糖尿病及肥胖的发病存在相关性^[10-13],但对其与高血压病发病年龄之间的相关性研究尚未见报道。

本研究通过对213例山东滨州地区汉族人群的研究发现,在不考虑发病年龄因素时,抵抗素基因 420 G/G基因型与高血压病之间无明显相关性。但在高血压病患者中,年龄<40岁组抵抗素基因 420 G/G基因型频率显著高于年龄≥40岁组,即 420 G/G基因型频率随着年龄的增加而下降,而且在高血压病患者中,抵抗素基因 420 G/G基因型与高血压病发病年龄之间存在相关性。这可能是因为年轻人在发病因素中,基因因素起更重要的作用,随着年龄增加,饮食、环境等因素对高血压发病的作用越来越大,而抵抗素对高血压发病起的作用则逐渐减小,也有可能是一些具有 420 G/G基因型的高血压病患者存活时间较短。我们进一步在年龄<40岁的人群中,比较了高血压病组与对照组的抵抗素基因 420 G/G基因型频率,且对该人群 420 G/G基因型与高血压病的相关性进行了分析,结果发现年龄<40岁人群中高血压病患者的抵抗素基因 420 G/G基因型频率比对照组升高,而且抵抗素基因 420 G/G

基因型与高血压病发病之间存在相关性。这对年轻人高血压病筛查提供了思路。

综上所述,我们认为在中国北方人群中抵抗素基因 420 G/G基因型与年轻高血压病发病相关,可在进一步研究中对发病年龄进行分层,以进一步证实上述观点。当然高血压病是多基因疾病,也是一种复杂的异质性疾病,因此所采集的研究样本中不可避免混杂有不同病因的群体,而且所选研究对象均来自山东滨州地区,由于没有做更深入细致的流行病学调查研究,因此在这批人中也可能夹杂了非北方汉族人,另外研究样本量较小,上述原因均可能造成研究结果偏差。

[参考文献]

- [1] Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes [J]. *Nature* 2001 **409** (6818): 307-312
- [2] McEteman CL, McEteman PG, Harte AL, et al. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes [J]. *Lancet* 2002 **359** (9300): 46-47
- [4] 王学晶,徐国宾,朱立华. 健康人,单纯性肥胖,糖尿病和甲亢病人血浆 resistin水平研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2001, **24** (6): 359-361
- [5] 卢惠玲,王宏伟,张木勋,等. 2型糖尿病患者血浆脂联素和抵抗素水平的测定及意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004 **12** (3): 336-338
- [6] 章建梁,秦永文,郑兴,等. 不同糖耐量状态的原发性高血压患者血清抵抗素水平[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002 **18** (3): 233-235
- [7] 张利莉,袁莉,程梭梭,等. 原发性高血压患者肾素血管紧张素活性与糖代谢及胰岛功能的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2009 **25** (3): 194-196
- [8] 周淑娟,雷娟,张玉玲,等. 高血压患者胰岛素抵抗与血清脂联素及炎症标志物水平[J]. *中华高血压杂志*, 2008 **16** (2): 166-170
- [9] 石斗飞,张凌云,张洁. 老年高血压患者血浆抵抗素水平与胰岛素抵抗的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007 **15** (5): 392-394
- [10] Cho Y, Youn B, Chung S, et al. Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans [J]. *Diabetologia*, 2004 **47** (3): 559-565
- [11] Engert JC, Vohl MC, Williams SM, et al. 5' flanking variants of resistin are associated with obesity [J]. *Diabetes* 2002 **51** (5): 1629-634
- [12] Smith S, Bai F, Charbonneau C, et al. A promoter genotype and oxidative stress potentially link resistin to human insulin resistance [J]. *Diabetes* 2003 **52** (7): 1611-618
- [13] 张维,毕姬欣. 抵抗素基因多态性与2型糖尿病及肥胖相关性研究[J]. *实用全科医学*, 2007 **5** (6): 478-479

(此文编辑 许雪梅)