

血管紧张素转换酶基因 I/D 多态性与腹型肥胖对原发性高血压的影响

李东杰¹, 朴桂花², 张东峰³, 姜秀波³, 姜文洁³

(1. 宁夏回族自治区人民医院检验科, 宁夏回族自治区银川市 750021; 2. 延边脑康医院, 吉林省延吉市 133000; 3. 青岛大学医学院流行病与卫生统计学教研室, 山东省青岛市 266021)

[关键词] 血管紧张素转换酶; 原发性高血压; 腰臀比异常; 交互作用

[摘要] **目的** 探讨血管紧张素转换酶基因第 16 内含子 I/D 多态性与腹型肥胖及其交互作用对原发性高血压的影响。**方法** 对从青岛市 4 个社区中筛检出的、未经药物系统治疗的 235 例原发性高血压患者及 240 例血压正常者进行调查, 用聚合酶链反应限制片长多态性方法检测血管紧张素转换酶基因 I/D 多态性; 应用相加模型分析 I/D 多态性与腰臀比异常的交互作用。**结果** 高血压组 D 等位基因频率和腰臀比异常率高于对照组 (48.09% 和 69.79% 比 37.08% 和 47.92%, $P < 0.05$)。血管紧张素转换酶基因 I/D 多态性与腰臀比异常具有正交互作用。用多因素分析调整年龄、性别、体质指数、饮酒、吸烟、被动吸烟及血脂等因素后, I/D 基因多态性与腰臀比异常的协同效应指数为 1.616, 归因交互效应为 0.558, 归因交互效应百分比为 22.65%, 纯因子间归因交互效应百分比为 38.11%。**结论** 血管紧张素转换酶基因第 16 内含子 I/D 多态性和腰臀比异常与原发性高血压有关, I/D 基因多态性与腰臀比异常具有正交互作用, 控制腹型肥胖可以降低居民原发性高血压患病的危险性。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of I/D Polymorphism in the Angiotensin-Converting Enzyme Gene and Abdominal Obesity on Essential Hypertension

LI Dong-Jie, PIAO Gui-Hua, ZHANG Dong-Feng, JIANG Xiu-Bo, and JIANG Wen-Jie

(Clinical Laboratory, Ningxia People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan, Ningxia Hui Autonomous Region 750021, China)

[KEY WORDS] Angiotensin-Converting Enzyme; Essential Hypertension; Abnormality of WHR; Interaction

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the effects of I/D polymorphism at intron 16 in the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene, abdominal obesity and the interaction between the two factors on essential hypertension. **Methods** Two hundred and thirty-five patients without taking anti-hypertension medication and two hundred and forty normotension controls were randomly recruited from four communities in Qingdao. I/D polymorphism was detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Additive model was used to analyze the interaction between I/D polymorphism and abnormality of waist-to-hip ratio (WHR). **Results** D allele frequency and abnormality of WHR in patients were significantly higher than those in controls (48.09% and 69.79% vs 37.08% and 47.92%, $P < 0.05$). I/D polymorphism of ACE gene and abnormality of WHR showed a positive interaction. After adjusting the age, gender, drinking, smoking, passive smoking, body mass index and blood fats by logistic regression, synergy index was 1.616, attributable interaction was 0.558, attributable interaction percentage was 22.65%, pure attributable interaction percentage was 38.11%. **Conclusion** I/D polymorphism in ACE gene and abnormality of WHR might serve as a major susceptible factor of essential hypertension. I/D polymorphism of ACE gene and abnormality of WHR show a positive interaction. Proper abdominal obesity control can reduce the risk of getting essential hypertension in general population.

原发性高血压 (EH) 是一种严重影响人类健康的常见慢性疾病, 目前高血压的患病率呈上升趋势。

[收稿日期] 2011-02-16

[作者简介] 李东杰, 硕士, 主管检验师, 主要从事临床检验及分子生物学研究。朴桂花, 副主任检验师, 主要从事临床检验及分子生物学研究。通讯作者张东峰, 教授, 硕士研究生导师。

研究认为,高血压发病是遗传易感性和环境因素共同作用引起的复杂性疾病。腰臀比(WHR)是反映体脂分布及腹型肥胖最合适的指标,腹型肥胖是高血压、糖尿病、血脂异常等疾病的危险因素^[1]。血管紧张素转换酶(ACE)基因I/D多态性与原发性高血压的关系仍存在争议^[2-4]。以往的研究多是对ACE基因多态性变异、腰臀比异常等因素与原发性高血压的关系独立地进行研究,对二者间的交互作用与原发性高血压的关系研究较少。因此,本研究利用交互作用模式中的相加模型,分析ACE基因I/D多态性与腰臀比异常的交互作用对原发性高血压的影响,旨在探讨原发性高血压发病机制,确定高危人群,为人群心脑血管疾病的防治提供科学依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2007年10月至2008年3月在对青岛市4个社区的4000名汉族居民查体时选出235名高血压病患者和240名血压正常者分别作为病例组和对照组。对病例组和对照组采用统一的问卷调查表,并签署知情同意书,进行个人信息和社会环境因素的调查,主要调查内容包括性别、年龄、职业、疾病史、高血压家族史、吸烟、被动吸烟、饮酒状况、体力活动、饮食习惯等。体格检查包括身高、体重、体质指数(BMI)、腰围、臀围、体脂百分比、血压等的测量和计算,并建立数据库。病例组的入选条件采用1999年WHO/ISH制定的高血压诊断标准。病例组包括调查之前已经诊断为原发性高血压,但未坚持规律服用抗原发性高血压药物及降脂药物者,调查时新诊断的原发性高血压患者,排除继发性高血压和糖尿病。病例组年龄35~70岁,平均 51.42 ± 8.09 岁,其中男105例,女130例。对照组来自同一社区,与病例组无血缘关系,无原发性高血压和其他心脑血管疾病治疗史,无糖尿病史,无高血压家族史,年龄35~70岁,平均 46.87 ± 7.61 岁,其中男88例,女152例。根据2000年第八届全国营养学会规定,男性WHR>0.92,女性WHR>0.81为WHR异常^[5]。

1.2 基因组DNA提取

采集研究对象的空腹静脉血2 mL, EDTA-Na₂抗凝,采用天根生化(北京)有限公司的试剂盒提取DNA。

1.3 ACE基因I/D多态性检测

参考Rigat等^[4]设计的PCR反应引物,正向5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC C TT TCT-3',反向5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3',由上

海闪晶分子生物科技有限公司合成,应用天根公司的Tag Platinum PCR MasterMix试剂盒。PCR反应体系为25 μ L:1.25 U Taq DNA聚合酶,250 μ mol/L dNTPs,25 mmol/L Tris-HCl (pH 8.7),10 mmol/L KCl,2 mmol/L MgCl₂,100 ng基因组DNA,以及10 μ mol/L上下游引物各1 μ L,用ddH₂O补齐体系体积。反应条件为94 $^{\circ}$ C变性3 min,30个循环中94 $^{\circ}$ C变性30 s,55 $^{\circ}$ C退火30 s,72 $^{\circ}$ C延伸60 s,最后72 $^{\circ}$ C延伸5 min。扩增产物于2%琼脂糖凝胶进行电泳后,于紫外凝胶成像系统观察,鉴定基因型。

1.4 血清生化指标检测

采集研究对象的空腹静脉血3 mL,全自动生化仪检测血糖、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)等指标。

1.5 统计学方法

计数资料采用 χ^2 检验,ACE基因I/D多态性与腰臀比异常间的交互作用分析采用相加模型。检验水准取0.05。

2 结果

2.1 两组年龄和性别构成比较

对照组与病例组性别构成无统计学差异($P > 0.05$),对照组年龄低于病例组,故应用Logistic回归分析调整混杂影响因素。

2.2 ACE基因PCR扩增产物电泳分析

DNA样品经PCR扩增后,可见490 bp和190 bp的DNA片段,构成三种基因型:仅有490 bp的II型纯合子,仅有190 bp的DD型纯合子,同时有490 bp和190 bp的ID型杂合子(图1)。

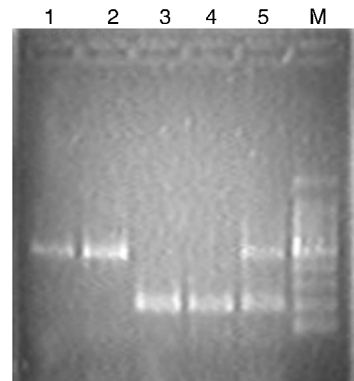


图1. ACE基因I/D多态性电泳鉴定结果 1和2为II型纯合子,3和4为DD型纯合子,5为ID型杂合子,M为100 bp ladder marker。

Figure 1. Electrophoresis results of ACE gene I/D polymorphism

2.3 腰臀比异常与原发性高血压的关系

病例组腰臀比异常率为 69.79% (164/235), 对照组为 47.92% (115/240), 病例组腰臀比异常率高于对照组 ($P < 0.001$, OR = 2.461, 95% CI 为 1.690 ~ 3.582)。

2.4 ACE 基因 I/D 多态性基因型和等位基因频率与原发性高血压的关系

对照组和病例组 ACE 基因 I/D 多态性均存在

表 1. ACE 基因 I/D 多态性基因型和等位基因频率(例)

Table 1. Genotype and allele frequency of ACE gene I/D polymorphism

分 组	例数	基因型			等位基因频率	
		II	ID	DD	I	D
病例组	235	64 (27.23%)	116 (49.36%)	55 (23.41%)	0.5191	0.4809
对照组	240	92 (38.33%)	118 (49.17%)	30 (12.50%)	0.6292	0.3708
合计	475	156	234	85	0.5747	0.4253

2.5 ACE 基因 D 等位基因与腰臀比异常的交互作用

调整混杂因素前, ACE 基因 D 等位基因与腰臀比异常存在正交互作用。经 Logistic 回归分析调整年龄、性别、BMI、饮酒、吸烟、被动吸烟、TG、TC、HDLc、LDLc 等混杂因素后, D 等位基因与腰臀比异常仍具有正交互作用(表 2)。定量分析结果显示, 调整混杂因素前, ACE 基因 D 等位基因与腰臀

II 纯合子、ID 杂合子、DD 纯合子这三种基因型, 两组基因型频率经基因适合度检验, 符合 Hardy-Weinberg 基因平衡。病例组 I/D 基因型 (II + ID + DD) 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 病例组 D 等位基因频率高于对照组 ($P < 0.05$, OR = 1.661, 95% CI 为 1.127 ~ 2.447; 表 1)。

比异常的协同效应指数为 1.345, 归因交互效应为 0.699, 归因交互效应百分比为 18.75%, 纯因子间归因交互效应百分比为 25.62%, 人群归因危险度百分比为 33.80%。调整上述混杂因素后协同效应指数为 1.616, 归因交互效应为 0.558, 归因交互效应百分比为 22.65%, 纯因子间归因交互效应百分比为 38.11%, 人群归因危险度百分比为 27.01%。

表 2. ACE 基因 D 等位基因多态性与腰臀比异常之间的交互作用分析

Table 2. Analysis results of interaction between ACE gene D allele polymorphism and WHR abnormality

D 等位基因	腰臀比异常	病例组	对照组	OR 值	95% CI	调整后 OR 值	调整后 95% CI
-	-	22	51	1.000		1.000	
+	-	51	74	1.598	0.865-2.953	1.332	0.670-2.648
-	+	43	41	2.431	1.259-4.695	1.574	0.740-3.349
+	+	119	74	3.728	2.091-6.645	2.464	1.276-4.758

+ 为研究对象中 D 等位基因独立存在或腰臀比异常独立存在, - 为研究对象中 D 等位基因不存在或腰臀比异常不存在。

3 讨 论

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAS) 具有重要的调节外周血管阻力和血压的功能, 是原发性高血压发病的重要环节。ACE 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统的关键酶, 是一种含锌二羧基肽酶, 它的活性直接决定血管紧张素 II (Ang II) 的体内水平, 而后者是一种强烈的缩血管物质, 不仅增高血管张力导致血压升高, 而且引起血管平滑肌增生, 因此 ACE 活性升高可能参与血压升高的病理生理过程。人体内 ACE 水平受 ACE 基因调控。ACE 基因位于染色

体 17q23, 基因跨距为 21 kb, 包含 26 个外显子和 25 个内含子, 在 16 内含子由于存在或丢失一个 287 bp 的 DNA 片段而有插入 (I) 和缺失 (D) 多态性的存在。目前国内外多数研究认为 ACE 基因 I/D 多态性与原发性高血压相关, 研究证实携带 ACE 基因 D 等位基因是原发性高血压的危险因素^[2,6-8], 但也有相反的结果, 认为 D 等位基因不是高血压的危险因素^[3,9], 说明 ACE 基因 I/D 多态性存在地域、种族的差异。本研究结果发现青岛市人群 ACE 基因 I/D 多态性与原发性高血压相关, 携带 ACE 基因 D 等位基因是青岛市人群原发性高血压的易感因素。

腹型肥胖可导致严重的健康后果,脂肪蓄积在上半身的肥胖比下半身更易患糖尿病、高血压、冠心病等心脑血管疾病^[1,10]。腰臀比是反应体脂分布及腹型肥胖最合适的指标,近年来国内外研究发现腰臀比异常是原发性高血压的危险因素^[10-13],本研究结果与上述结果基本一致。本研究中,腰臀比异常与 ACE 基因 D 等位基因具有正交互作用,调整混杂因素后纯因子归因交互效应百分比为 38.11%,说明两者交互作用较强。另外,青岛人群携带 ACE 基因 D 等位基因频率约为 67%。如果假定青岛市一般人群的腰臀比异常率为 50%,则 ACE 基因 D 等位基因与腰臀比异常同时存在的概率为 33.5%。由于 ACE 基因 D 等位基因变异视为非控制因素,腰臀比异常及两者交互作用视为可控制因素,经计算仅仅对具有 I/D 变异与腰臀比异常同时存在的这一部分人群控制腰臀比异常可明显降低原发性高血压的危险性为 2.30,调整混杂因素后为 1.89。据此计算出人群归因危险度百分比,即对 ACE 基因 D 等位基因与腰臀比异常同时存在的这部分人群控制腰臀比到正常范围,可降低青岛市一般人群原发性高血压患病风险约 27%~34%。

综上所述,ACE 基因可能是青岛市人群原发性高血压的易感基因,腰臀比异常与 ACE 基因 D 等位基因具有正交互作用,控制腹型肥胖可以明显降低原发性高血压患病风险性。

[参考文献]

- [1] Formiguera X, Canto'n A. Obesity: epidemiology and clinical aspects[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004, 18 (6): 1 125-146.
- [2] Yoo JH. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is associated with essential hypertension in men born during the Pacific War [J]. Mech Ageing Dev, 2005, 126 (8): 899-905.
- [3] Osmel CN, Miguel S C, Lester L, et al. ACE I/D polymorphism study in a Cuban hypertensive population [J]. Clin Chim Acta, 2007, 378 (1-2): 112-116.

- [4] Rigat B, Hubert C, Cirvo LP, et al. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin-converting enzyme gene (DCPI) [J]. Nucleic Acids Res, 1992, 20 (6): 1443.
- [5] 李艳玲, 雷雯, 刘克敏, 等. 体质指数、腰围和腰臀比对中老年人心血管疾病的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2005, 12 (2): 99-101.
- [6] Di Pasquale P, Cannizzaro S, Scalzo S, et al. Cardiovascular effects of I/D angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in healthy subjects findings after follow-up of six years[J]. Acta Cardiol, 2005, 60 (4): 427-435.
- [7] Morshed M, Khan H, Akhteruzzaman S. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and hypertension in selected individuals of the Bangladeshi population[J]. Biochem Mol Biol, 2002, 35 (3): 251-254.
- [8] 李菁, 孙宁玲. 原发性高血压与血管紧张素转换酶基因 I/D 多态性的研究[J]. 中日友好医院学报, 2005, 19 (1): 19-21.
- [9] 董会奕, 李秋荣, 王勤, 等. ACE 基因和 eNOS 基因多态性与原发性高血压的相关性研究[J]. 中国医师杂志, 2006, 8 (8): 1 059-061.
- [10] Carlos A, Feldstein, Maia A, et al. A comparison of body mass index and waist-to-hip ratio as indicators of hypertension risk in an urban Argentine population: A hospital-based study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2005, 15 (4): 310-315.
- [11] Elsayed EF, Tighiouart H, Weiner DE, et al. Waist-to-hip ratio and body mass index as risk factors for cardiovascular events in CKD [J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52 (1): 49-57.
- [12] 周和, 陈思东, 张信, 等. 中年知识分子体重指数、腰围及腰臀比与高血压发生的风险性分析[J]. 广州医学院学报, 2004, 32 (1): 55-59.
- [13] 叶浩风, 赵小兵, 吴伟峰, 等. 农村居民高血压与体质指数、腰臀比关系的研究[J]. 职业与健康, 2005, 21 (9): 1 288-290.

(此文编辑 文玉珊)