

# 血管紧张素转化酶 I/D 多态性与脑血管疾病的相关性

张皓 综述, 朱榆红 审校

(昆明医学院第二附属医院神经内科, 云南省昆明市 650101)

[关键词] 血管紧张素转化酶; 基因多态性; 脑血管疾病

[摘要] 血管紧张素转化酶是一种可以催化血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II 的蛋白酶。血管紧张素 II 拥有比血管紧张素 I 更强的活性,能使全身小动脉收缩进而升高血压,同时还具有刺激肾上腺皮质分泌醛固酮的作用,醛固酮具有保钠、保水、排钾的功能,能影响体液的水-电解质平衡而对机体带来广泛的影响。血管紧张素转化酶还能作用于激肽释放酶-激肽系统,通过灭活缓激肽而使血管收缩,并使血管通透性下降、血管对刺激的反应增强。近年来的一些研究表明血管紧张素转化酶的多态性与脑血管病的发生密切相关,文章旨在对近年来这方面的相关文献做一综述。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

## Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism and the Risk of Cerebrovascular Disease

ZHANG Hao, and ZHU Yu-Hong

(Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming, Yunnan 650101, China)

[KEY WORDS] Angiotensin-Converting Enzyme; Polymorphism; Cerebrovascular Disease

[ABSTRACT] Angiotensin converting enzyme (ACE) gene encodes an enzyme involved in catalyzing the conversion of angiotensin I (Ang I) into a physiologically active peptide angiotensin II (Ang II). Ang II is a potent vasopressor and aldosterone-stimulating peptide that controls blood pressure and fluid-electrolyte balance, at the same time ACE can function in the kallikrein-kinin system through inactivation of bradykinin to cause vasoconstriction, vascular permeability decrease and vascular response to stimulus enhancement. Recent studies have shown that the ACE gene polymorphism is closely related to cerebrovascular disease. This article will review some recent literatures on ACE gene polymorphism and its relevance to the cerebrovascular disease.

脑血管疾病是指因脑部动脉或支配脑的颈部动脉发生病变,而进一步引起颅内血液循环障碍,甚至脑组织受损的一组疾病。脑血管疾病发病机制复杂,近年研究提示,基因之间、基因与环境之间的相互作用可能是脑血管疾病的发病机制之一。血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)是一种可以催化血管紧张素(angiotensin, Ang) I 转化为生物活性更强的 Ang II 的转化酶,Ang II 能使全身小动脉收缩而升高血压,同时还具有刺激肾上腺皮质分泌醛固酮的作用,醛固酮具有保钠、保水、排钾的功能,进而对体液的水-电解质平

衡而产生广泛的影响。ACE 还能作用于激肽释放酶-激肽系统(kallikrein-kinin system, KKS),通过灭活缓激肽而使血管收缩,并使血管通透性下降、血管对刺激的反应增强。ACE 的血浆浓度水平主要取决于当时机体功能状态所需要的血压、血容量、细胞外液量等,以及当时肾素、醛固酮的分泌水平。而从基因角度来看,ACE 基因中的 D 等位基因,可以通过使循环与组织中的 ACE 活性增加<sup>[1]</sup>,进而对血管内皮功能、血管舒缩功能及水电解质平衡等产生影响。本文旨在对近年来这方面的相关文献做一综述。

[收稿日期] 2011-12-19

[基金项目] 国家自然科学基金(81060102),云南省教育厅科学研究基金项目(2010J020)

[作者简介] 张皓,硕士研究生,主要从事脑血管病的研究。通讯作者朱榆红,教授,研究方向为神经内科脑血管疾病, E-mail 为 yuhong\_lilin@yahoo.com.cn。

## 1 血管紧张素转化酶及血管紧张素转化酶基因

### 1.1 血管紧张素转化酶

ACE 是一种由 1306 个氨基酸组成的二十肽单链酸性金属蛋白酶, 又称二肽羧基肽酶, 属于外肽酶的一种。ACE 的分子量约为 14 ~ 16 kDa, 有两个结构相似的功能区, 活性中心中含有金属锌。其广泛分布于人体的脉管系统中, 肺、小肠、肾脏、子宫、脑、肾上腺、心脏等都发现了 ACE 的活性, 其中肺的含量最高, 肝、肾含量最少<sup>[2]</sup>。研究表明 ACE 主要作为羧基二肽酶和内切酶使十肽的 Ang I 转化为八肽的 Ang II, Ang II 的活性远远强于 Ang I, 能收缩全身的小动脉, 还能作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAS), 刺激肾上腺皮质分泌醛固酮从而导致水钠潴留; 同时 ACE 还能作用于 KKS, 通过灭活缓激肽而使血管收缩, 并使血管通透性下降、血管对刺激的反应增强。

### 1.2 血管紧张素转化酶基因及其多态性

ACE 基因与心脑血管疾病密切相关, 它位于人体 17 号染色体长臂的 2 区 3 带。cDNA 长 21 kb, 含 25 个内含子和 26 个外显子。编码 ACE 基因的第 16 个内含子有一段 287 bp 序列的插入/缺失多态性 (insertion/deletion, I/D), 含有此片段的 PCR 产物长度为 490 bp, 称为插入型 (I 型); 没有此片段的产物长度为 190 bp, 称之为缺失型 (D 型)。从而产生出三种不同基因型的 ACE, 即 II、ID 和 DD 型。而在 Hung 等<sup>[3]</sup>的研究中指出, 血浆 ACE 的浓度与 D 等位基因呈正相关, 即在三种基因型中 DD 型血浆 ACE 浓度最高, II 型血浆 ACE 浓度最低, 而 ID 型则介于前两者之间。因此 ACE 的血浆浓度间接受到 ACE 基因多态性的影响, 并进一步构成 Ang II 的生成和缓激肽灭活的一个影响因素, 所以 ACE 基因的多态性与心脑血管疾病的相关性近年来受到越来越多的关注。

## 2 血管紧张素转化酶基因与脑血管疾病的相关性

现国内外的主流研究认为 ACE 通过不同的遗传机制在心脑血管疾病的发生发展中发挥重要作用, 其中 ACE 基因的多态性可以间接影响血浆 ACE 的活性, 从而间接引起人类血管内皮功能、血管舒缩功能及水电解质平衡的变化, 并进一步导致心脑血管

血管疾病的罹患风险增加。

### 2.1 血管紧张素转化酶基因多态性与原发性高血压的关系

原发性高血压是一种严重影响人类健康的常见慢性疾病, 国内外相关性研究多认为高血压是遗传易感性和环境因素共同作用引起的复杂性疾病, 在遗传易感性中, ACE 基因的 D 等位基因是否构成高血压发生发展的独立危险因素尚存在争议。Bawazier 等<sup>[4]</sup>人采取随机抽取的方法, 分别抽取 125 例原发性高血压患者、97 例亚临床高血压患者和 108 例血压正常者, 运用 PCR 法检测 II、DD 和 ID 分型, 通过分析显示 D 等位基因与高血压密切相关。国内相关性研究也显示类似的结果: 王晋等<sup>[5]</sup>分别随机选取 392 例原发性高血压患者和 368 例正常血压患者, 用 PCR 法分别检测两组的 I/D 基因多态性, 结果发现原发性高血压组 DD 型占 33.67%, 与 II 型和正常血压组比较均有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。董会奕等<sup>[6]</sup>对 97 例原发性高血压患者及 87 例血压正常者采用 PCR 和限制性内切酶法检测 ACE 基因 I/D 多态性, 结果显示两组 ACE I/D 基因型分布及等位基因频率差异无统计学意义 ( $P = 0.408, P = 0.409$ )。高血压分为高、低肾素两大型, ACE 基因多态性与高血压的相关性可能由于高血压的不同分型、ACE 基因多态性的地域、种族差异、抑或是饮食、环境有所不同而造成不同的结果。但是由于血管紧张素转化酶在循环系统中的重要作用, 我们并不能排除 ACE 基因的多态性与原发性高血压的发生发展间接相关。

### 2.2 血管紧张素转化酶基因多态性与脑卒中的关系

根据 TOAST 分型, 脑卒中分为大动脉粥样硬化性卒中、小动脉闭塞性卒中 (small-artery occlusion lacunar, SA)、心源性栓塞、出血性卒中等。其中 SA 和出血性卒中被认为与高血压关系密切。Anjana Munshi 等<sup>[7]</sup>发现在大动脉粥样硬化患者与健康对照组之间 ACE 等位基因频率有显著不同, 颅内动脉粥样硬化的 53 例患者中, 12 例 (22.64%) 携带 II 基因型, 33 例 (62.26%) 携带 ID 基因型, 8 例 (15.09%) 携带 DD 基因型, ACE D 等位基因明显与颅内大血管动脉粥样硬化相关 (OR: 1.88, 95% CI: 1.15 ~ 3.07,  $P < 0.05$ )。Kalita 等<sup>[8]</sup>人以印度人为研究样本, 结果显示 ACE DD 基因型和 D 等位基因显著增加了 SA 和颅内出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 的易感性。研究中对照组 ACE DD 基因型频率为 11.7%, 然而在 SA 组为 37.8%, 颅内出血组为 33.7%。D 等位基因

频率在 SA 和 ICH 组明显更高,对照组 D 等位基因频率为 38.3%,SA 和 ICH 组分别为 57.3% 和 56.7%。并且在基因与基因间的相互作用分析中发现 ACE DD 与 ADD1 (adducin 1, ADD1) 基因的 GW 基因型具有协同作用,增加罹患 SA (OR = 2.8, 95% CI: 1.17 ~ 6.17,  $P = 0.02$ ) 和 ICH (OR = 3.12, 95% CI: 1.1 ~ 6.7,  $P = 0.008$ ) 的风险。Tao 等<sup>[9]</sup>对 1990 年至 2007 年 12 月从 Medline、Embase、CNKI 等数据库中抽取的 3654 例大动脉粥样硬化性卒中患者和 3058 例对照人员进行荟萃分析,结果发现 ACE DD 基因型可能是中国汉族大动脉粥样硬化性卒中的危险因素之一 (OR = 1.91, 95% CI: 1.56 ~ 2.34,  $P < 0.00001$ )。Kalita 等<sup>[10]</sup>对 104 例经 CT 确诊的出血性卒中的病例和 198 例正常对照者通过 PCR 反应进行 ACE 基因 D 等位基因频率分析,结果发现 ACE DD 基因型在出血性卒中患者中的人数为 44 例,占 42.8%,ACE ID 基因型在出血性卒中患者中的人数为 40 例,占 38.4%,而对照组 ACE DD 型占 11.1%,ACE ID 型占 52%,表明 ACE DD 基因型与出血性卒中密切相关。Slowik 等<sup>[11]</sup>对波兰人进行多中心对照研究后发现,在波兰人群中,ACE DD 基因型与小血管病 (small vessel disease, SVD) 无关,但却构成出血性卒中的一个独立危险因素。现有的研究多认为 ACE 基因 D 等位基因与脑卒中的发生发展有一定联系,但是也有一些不同的声音认为 ACE 基因与脑卒中的发生发展无关,因为脑卒中为一个多因素综合影响而发生发展的复杂疾病,考虑不同的结果可能是因卒中分型不详细、ACE 基因多态性的种族性差异<sup>[12-14]</sup>、饮食环境因素等多种因素影响导致,所以在进行 ACE 基因与脑卒中相关性研究时应明确分型并在同种族中展开。

### 2.3 血管紧张素转化酶基因多态性与痴呆的关系

有研究发现,在阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 和轻度认知功能障碍患者脑脊液中 ACE 活性与正常对照组相比明显增高,并与 MMSE 评分呈线性相关,研究表明在血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 和 AD 中均有血管病的危险因素参与,与心脑血管疾病有着共同的危险因素,提示 ACE 可能参与了痴呆的发展过程。Kölscha 等<sup>[15]</sup>对 351 例 AD 患者、155 例 VD 患者及 348 例健康对照者分别采用 PCR 法进行 ACE 基因 I/D 多态性分析,结果发现 ACE II 为 AD 发生的一个高风险因素,但与 VD 发生未见明显相关性。刘宏等<sup>[16]</sup>对 94 例 VD 患者及 60 例对照人员研究后发现,D 等位基因的频率在 VD 患者中高于对照组,提示 D 等位基因可能与 VD 的发生有一定相关性。矛盾的结果可能是由

于 ACE 基因多态性与痴呆的关系在小样本研究中较难发现,抑或进行 ACE 基因多态性研究时未能完全消除高血压以及心、脑血管疾病等因素对痴呆发生、发展的影响等多种因素导致。

### 2.4 争议

虽然目前主流观点多认为 ACE 基因的多态性与脑血管疾病的发生发展有着密切联系,但近年来国内外的一些研究仍然显示一些不同的声音。Tascilar 等<sup>[17]</sup>对土耳其的 157 例大动脉粥样硬化性卒中伴原发性高血压患者和 85 例健康对照者行 PCR 法分析 ACE 基因多态性后显示,病例组中 DD、ID 和 II 型分别占 41%、40% 和 19%,与对照组比差异无显著性,不能证明在土耳其人群中 ACE 基因的 I/D 多态性与高血压的发生相关。Pera 等<sup>[18]</sup>按 TOAST 标准选取波兰卒中患者,其中大动脉粥样硬化性卒中患者 92 例,相应选取 184 例健康对照者,SA 96 例,相应选取 192 例健康对照者,心源性栓塞 180 例,相应选取 180 例健康对照者,通过 PCR 法观察 ACE 基因的 I/D 多态性,结果发现病例组与对照组并无明显区别,表明在波兰人群中,ACE 基因的多态性与缺血性卒中的发生未见明显相关性。Chen 等<sup>[19]</sup>对 217 例颅内出血患者及 283 例健康对照者进行血胆固醇水平、血压水平、家族史、嗜烟酒史、体质指数及 ACE 基因多态性等多方面综合分析后发现,在出血性卒中的发生发展过程中,环境因素占有重要比重,而 ACE 基因多态性与出血性卒中发生的危险性未见明显相关。尚蔚等<sup>[20]</sup>对出血性卒中与 ACE 基因多态性的关系进行了多中心病例对照研究,分别从 7 个研究中心收集 475 例中国汉族自发性脑出血病例,匹配 475 例对照,病例和对照均接受心脑血管病标准问卷调查、血生化检查并采用 PCR 法检测 ACE 基因 I/D 多态性,结果未在中国汉族人群中发现 ACE 基因多态性与颅内出血的关联关系。Chapman 等<sup>[21]</sup>分别选取 41 例 VD 患者、49 例 AD 患者及 40 例健康对照者研究 ACE、MTHFR、FVL 等基因多态性与痴呆发展的关系,结果显示 ACE 的 D 等位基因频率在三组中分别为 68%、66% 和 66%,未见显著差异。说明 ACE 基因多态性并不构成 VD 的危险因素。因为脑血管疾病是一个多因素共同作用影响其发生发展的复杂疾病,笼统的讨论 ACE 基因多态性与脑血管疾病的发生发展有无关系是不太严谨的,在讨论 ACE 基因多态性与脑血管疾病的关系时,我们必须明确脑血管病分型、种族 ACE 基因多态性分布的特异性、生活环境、饮食、地域等多种影响因素的影响,只有将可



控影响因素的影响控制在最小范围之内,进而讨论 ACE 基因的多态性与脑血管疾病的发生发展才有意义。在回顾近年来的研究我们也发现,随着地域不同而导致的人群分布差异,抑或是种群不同而导致的遗传背景区别,ACE 基因多态性存在着种族特征性分布的现象,因为中国是一个民族众多的国家,所以对不同种族 ACE 基因多态性的特征性研究是十分有趣而有意义的。

### 3 展 望

ACE 基因是脑血管疾病的代表性基因,纵观目前的研究,多数学者认为 ACE 基因的多态性系高血压、脑卒中、痴呆等脑血管相关疾病的危险因素,但争议尚存。中国是个民族众多的国家,而广大的西部地区由于地理屏障的隔绝、民族习惯的影响等诸多原因导致至今仍聚集着许多保存良好的民族群落,而这些民族群落又为 ACE 基因多态性与脑血管疾病的相关性及 ACE 血清活性水平的相关影响因素的研究提供了良好的素材。研究 ACE 基因与脑血管疾病的相关性系从基因水平论证脑血管疾病的发生与发展过程,而医学研究向分子方向发展是未来医学研究的必然趋势,基因研究在其中扮演着举足轻重的地位。那么针对不同地域、不同遗传背景的族群进行 ACE 基因的突变检测及特征分析,并在此基础上建立基因诊断的方法,进而探索疾病治疗和预防的手段便拥有一定的意义。相信在不远的将来,随着人类对基因了解的不断深入,基因研究必定在推动脑血管疾病的治疗和预防、降低致死致残率、减轻社会负担等方面做出应有的贡献。

#### 【参考文献】

- [1] 张赛丹,桂庆军,裴志芳,等. 血管紧张素转化酶基因多态性对血清血管紧张素转化酶水平及血脂的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(3): 343-346.
- [2] 裴娟慧,韩丽莎,秦文斌,等. ACE 基因多态性与疾病发生关系的研究进展 [J]. 包头医学院学报, 2005, 4(21): 422-425.
- [3] Hung J, McQuillan BM, Palmer LJ, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid wall thickening in a community population [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(8): 1969.
- [4] Bawazier LA, Sjabani M, Haryana SM, et al. Relationship of angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension in Yogyakarta, Indonesia [J]. *Acta Med Indones*, 2010, 42(4): 192-198.
- [5] 王晋,蒋民复,王星,等. 血管紧张素转换酶基因多态性与原发性高血压的相关性研究 [J]. 徐州医学院学报, 2005, 25(6): 520-522.
- [6] 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.
- [7] Anjana Munshi, Shehnaaz Sultana, Subhash Kaul, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of ischemic stroke in a South Indian population [J]. *J Neurol Sci*, 2008(272): 132-135.
- [8] Kalita J, Somarajan BI, Kumar B, et al. A study of ACE and ADD1 polymorphism in ischemic and hemorrhagic stroke [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2011, 412: 642-646.
- [9] Tao HM, Shao B, Chen GZ. Meta-analysis of the ACE gene polymorphism in cerebral infarction [J]. *Can J Neurol Sci*, 2009, 36(1): 20-25.
- [10] Kalita J, Misra UK, Bindu IS, et al. Angiotensin-converting enzyme (rs4646994) and  $\alpha$  ADDUCIN (rs4961) gene polymorphisms study in primary spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Neurol India*, 2011, 59(1): 41-46.
- [11] Slowik A, Turaj W, Dziedzic T, et al. DD genotype of ACE gene is a risk factor for intracerebral hemorrhage [J]. *Neurology*, 2004, 63(2): 359-361.
- [12] Duru K, Farrow S, Wang LM, et al. Frequency of a deletion polymorphism in the gene of angiotensin-converting enzyme is increased in African Americans with hypertension [J]. *Am J Hyperten*, 1994, 7(8): 759.
- [13] Higashimori K, Zhao Y, Higaki J, et al. Association analysis of a polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with essential hypertension in the Japanese population [J]. *Biochem Res Commun*, 1993, 191(2): 399-404.
- [14] Zee RY, Lou YK, Griffiths LR, et al. Association of a polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene with essential hypertension [J]. *Biophys Res Commun*, 1992, 184(1): 9-15.
- [15] Kölscha H, Jessena F, Freymanna N, et al. ACE I/D polymorphism is a risk factor of Alzheimer's disease but not of vascular dementia [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 377(1): 37-39.
- [16] 刘宏,张文卿. 血管紧张素转换酶基因多态性与血管性痴呆发病关系的研究 [J]. *临床神经病学杂志*, 2005, 18(1): 37-39.
- [17] Tascilar N, Dursun A, Ankarali H, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism has no effect on the risk of atherosclerotic stroke or hypertension [J]. *J Neurological Sci*, 2009, 285: 137-141.
- [18] Pera J, Slowik A, Dziedzic T, et al. ACE I/D polymorphism in different etiologies of ischemic stroke [J]. *Acta Neurol Scand*, 2006, 114: 320-322.
- [19] Chen CM, Chen YC, Wu YR, et al. Angiotensin-converting enzyme polymorphisms and risk of spontaneous deep intracranial hemorrhage in Taiwan [J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(11): 1 206-211.
- [20] 尚蔚,窦相峰,张红叶,等. 血管紧张素转换酶基因多态性与脑出血的关系 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2004, 21(5): 388-390.
- [21] Chapman J, Wang NS, Treves TA, et al. ACE, MTHFR, factor V Leiden, and APOE polymorphisms in patients with vascular and Alzheimer's dementia [J]. *Stroke*, 1998, 29(7): 1 401-404.

(此文编辑 许雪梅)