

ACE 基因多态性人群分布及其在原发性高血压中的高表达研究

刘龙梅 周双艳 杨泽华 赵克斌

作者单位: 030024 山西太原, 山西省心血管病医院实验室(刘龙梅、周双艳)

030003 山西太原, 山西医科大学第六医院检验科(杨泽华)

030001 山西太原, 山西医科大学第一医院检验科(赵克斌)

通讯作者: 刘龙梅, Email: llm651550@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.03.002

【摘要】目的 探讨血管紧张素 I 转换酶(ACE)基因多态性人群分布及其在原发性高血压中的作用。**方法** 选择 2017 年 11 月—2018 年 5 月山西省心血管病医院收治的 50 例原发性高血压患者作为原发性高血压组,另选择同期体检的 50 例健康体检者作为健康对照组。检测所有研究对象的 ACE 基因插入/缺失(I/D)多态性,观察所有数据并进行分析。**结果** 健康对照组基因型以 II 型居多,而原发性高血压组以 DD 型居多。原发性高血压组的 DD 基因型频率[42% (21/50)比 24% (12/50), $\chi^2=5.09$]和 D 等位基因频率均明显高于健康对照组[58% (58/100)比 42% (42/100), $\chi^2=2.56$, 均 $P<0.05$]。**结论** ACE 的 D 等位基因与原发性高血压有关,ACE 多态性基因位点检测可为临床用药提供参考。

【关键词】 血管紧张素 I 转换酶; 原发性高血压; 基因多态性

基金项目: 山西省卫计委科技攻关项目(201601094)

Distribution of ACE gene polymorphism and its high expression in essential hypertension

Liu Longmei, Zhou Shuangyan, Yang Zehua, Zhao Kebin. Department of Laboratory, Shanxi Cardiovascular Hospital, Taiyuan 030024, Shanxi, China (Liu LM, Zhou SY); Department of Laboratory, the Sixth Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030003, Shanxi, China (Yang ZH); Department of Laboratory, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China (Zhao KB)

Corresponding author: Liu Longmei, Email: llm651550@126.com

【Abstract】Objective To investigate the distribution of angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism in population and its role in the pathogenesis of patients with essential hypertension. **Methods** Fifty patients with essential hypertension admitted into Shanxi Cardiovascular Hospital from November 2017 to May 2018 were selected in the essential hypertension group; another 50 healthy subjects in the same period having undergone physical examinations were assigned in the normal control group. The polymorphism of ACE gene insertion/deletion (I/D) was detected in the two groups, and the data obtained were analyzed and compared between the two groups. **Results** DD type was the most common type in patients with essential hypertension, and type II was the most common type in healthy subjects. The frequency of the ACE DD genotype in the essential hypertension group was 42% (21/50), and that in the control group was 24% (12/50), in comparison between the two groups ($\chi^2=5.09$, $P<0.05$); the frequency of D allelic genotype in essential hypertension group was 58% (58/100) and that of the control group was 42% (42/100), in comparison ($\chi^2=2.56$, $P<0.05$), showing that the frequencies of ACE DD genotype and D allelic genotype were significantly higher in the essential hypertension group than those in the control group. **Conclusion** The ACE D allele is related to essential hypertension, and the detection of ACE polymorphism gene locus can provide reference for clinical medication.

【Key words】 Angiotensin I converting enzyme; Essential hypertension; Genetic polymorphism

Fund program: Shanxi Province Science and Technology Project (201601094)

高血压是危害人类健康最主要的疾病之一^[1], 相关研究显示,截至 2010 年,中国的高血压患者数

量达 2 亿^[2],全国约 1/4 成年人为高血压患者,每年因血压升高导致过早死亡的人数高达 300 万,

占我国死亡人数的 51%^[3]。血管紧张素 I 转换酶 (angiotensin I converting enzyme, ACE) 为内皮细胞的外分泌酶,是构成血管内皮细胞的膜性糖蛋白,在缓激肽的分解代谢及血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 的产生过程中起重要作用。ACE 基因的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 导致不同 ACE 基因型个体的肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 对目的器官的作用不同,对高血压的发生、发展和治疗的反应也有差异。本研究采用 Tap-man 探针法检测原发性高血压患者及健康体检者的 ACE 基因位点,旨在了解 ACE 的 SNPs 与原发性高血压的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组 选择 2017 年 11 月—2018 年 5 月本院收治的 50 例原发性高血压患者作为原发性高血压组,根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 诊断标准,收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),舒张压 ≥ 95 mmHg,空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) < 6.1 mmol/L;排除心肌梗死、心肌病、继发性高血压及肾功能障碍。另选择同期体检的 50 例健康体检者作为健康对照组,根据 WHO 诊断标准,收缩压 < 140 mmHg,舒张压 < 90 mmHg 且家族中的一级亲属均无原发性高血压病史、糖尿病、心脑血管系统疾病。

1.2 仪器与试剂 所用仪器为美国 Applied Biosystems 7500 聚合酶链式反应仪,德国 Eppendorf Centrifuge 5430 离心机;基因组 DNA 提取试剂盒购自北京天根生化科技有限公司;引物由上海生工生物工程股份有限公司合成。

1.3 研究方法

1.3.1 基因组 DNA 的提取 按照试剂盒说明书提取乙二胺四乙酸 (ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA) 抗凝全血的 DNA,于 -20 °C 保存。

1.3.2 寡核苷酸引物序列 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 引物序列^[4]如下:引物 1 为 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3',引物 2 为 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 16.0 统计软件处理数据,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间频数比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 原发性高血压组男性 23 例,女性

27 例;年龄 37~72 岁,平均 (52.1 ± 5.4) 岁;健康对照组男性 25 例,女性 25 例;年龄 40~69 岁,平均 (52.1 ± 5.4) 岁。两组的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.2 两组的基因型频率与等位基因频率分布 健康对照组的基因型以 II 型居多,而原发性高血压组以 DD 型居多。原发性高血压组患者的 DD 基因型频率、D 等位基因频率均明显高于健康对照组 ($\chi^2=5.09$, $\chi^2=2.56$,均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 ACE 基因型与等位基因频率分布

组别	例数 (例)	基因型频率 [% (例)]			等位基因频率 [% (例)]	
		II	ID	DD	D	I
健康对照组	50	40 (20)	36 (18)	24 (12)	42 (42)	58 (58)
原发性高血压组	50	26 (13)	32 (16)	42 (21) ^a	58 (58) ^a	42 (42)

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$

3 讨论

ACE 基因插入/缺失 (insertion/deletion, I/D) 多态性由第 16 位内含子序列中一段 ALU 序列的插入或缺失形成。相关研究表明,ACE 基因多态性与血清中 ACE 的浓度密切相关,进一步影响了患者的血压^[4-5]。ACE 基因存在 I/D 多态性,O'Toole 等^[6]研究表明,ACE 基因在该位点的 SNPs 与降压效果有关,DD 基因型表现的降压效应比 ID、II 基因型更敏感。唐晓鸿等^[7]研究表明,不同 ACE 基因型的患者治疗前后 ACE 表达水平不同,DD 基因型组 ACE 水平明显高于 ID 和 II 基因型组,ID 基因型组 ACE 水平明显高于 II 基因型组。

本研究结果显示,健康对照组基因型 II 型较多,原发性高血压组患者多为 DD 型,且 DD 型频率和 D 等位基因频率高于健康对照组,与文献 [6-8] 的报道一致。其中 D 等位基因使血管的 ACE 水平增加,引起血中 Ang II 活性增加,Ang II 可使阻力血管和容量血管收缩,灭活缓激肽,升高血压。本研究结果也表明,原发性高血压患者相对于健康体检者的 D 等位基因呈高表达。另外,周述旺等^[9]发现,继发于原发性高血压的脑梗死也与 DD 基因型有关。

原发性高血压为多基因与多环境因素共同参与的疾病,一般认为遗传因素作用占 40%。目前,有关原发性高血压基因的研究不断深入,因本研究标本收集不充足,实验设计存在局限性,还需联合多因素扩大样本量做进一步研究。

参考文献

1 Rigat B, Hubert C, Corvol P, et al. PCR detection of the insertion/

- deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1)(dipeptidyl carboxypeptidase 1)[J]. *Nucleic Acids Res*, 1992, 20(6): 1433.
- 2 刘力生, 吴兆苏, 朱鼎良, 等. 中国高血压防治指南[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
 - 3 余灵祥, 谭钧元, 徐志伟, 等. 肝硬化患者中高血压患病率相关分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(11): 1182-1185.
 - 4 王军, 王升启, 程晓霞, 等. 寡核苷酸微阵列法检测高血压患者血管紧张素转换酶基因多态性的临床应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2005, 28(3): 276-279.
 - 5 Zhu X, Bouzekri N, Southam L, et al. Linkage and association analysis of angiotensin I-converting enzyme (ACE)-gene polymorphisms with ACE concentration and blood pressure [J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(5): 1139-1148.
 - 6 O'Toole L, Stewart M, Padfield P, et al. Effect of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on response to angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, 32(6): 988-994.
 - 7 唐晓鸿, 袁洪, 李丽军, 等. 血管紧张素转化酶基因 I/D 多态性与卡托普利疗效和咳嗽不良反应的关系及其可能机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(5): 376-380.
 - 8 乔崇. 南阳地区高血压人群药物基因组学与抗高血压基因导向个体化用药临床研究[D]. 新乡: 新乡医学院, 2014.
 - 9 周述旺, 李广顺, 屈会起, 等. 中国人脑梗死 ACE 基因插入/缺失多态性的 Meta-分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2001, 13(8): 454-456.

(收稿日期: 2018-08-08)

(本文编辑: 张耘菲)

消 息

2018 北京国际临床检验设备及用品展览会

为了充分展示临床检验设备及用品展览会, 加强技术交流与合作, 推动我国临床检验设备及用品的快速发展, 组织单位以“为人类健康作出正确的诊断、为更好的明天而努力”为宗旨, 由中华医学交流学会、北京展亚国际展览有限公司共同筹办的“CEEP 2018 北京国际临床检验设备及用品展览会”定于 2018 年 9 月 27 日—29 日在中国国际展览中心(静安庄馆)举行。展品涵盖体外诊断试剂、临床检验分析仪器、精准医疗、诊断试剂原料、输血用品、诊断试剂耗材及临床实验室辅助设备。

1 主办单位: 中华医学交流学会

中国医疗卫生行业协会

2 支持单位: 中国医师协会检验分会

中国输血协会临床输血专业委员会

3 承办单位: 上海聚亿展览服务有限公司

上海百圆会展服务中心

4 展会地点: 广东深圳会展中心

5 参展范围

5.1 临床检验设备类: 生化分析仪、免疫分析仪、细菌分析仪、尿液分析仪、微生物分析仪、电解质分析仪、血球计数仪、血液分析仪、血液透析仪、酶标仪、色谱仪、PCR 仪等。

5.2 临床检验试剂类: 体外诊断试剂、快速诊断试剂、电解质试剂、血球试剂、血凝试剂、血型试剂盒、血脂试剂、生化试剂、化学发光试剂、干化学试纸、衣原体、蛋白检测试剂、传染病检测试剂、肿瘤标志物试剂、人类基因检测试剂、免疫组化与人体组织细胞试剂、生物芯片、维生素测定试剂、细胞组织化学染色剂类、自身免疫诊断试剂、微生物学检验试剂等。

5.3 输血类: 采供血仪器设备、耗材、血液检测试剂、血液制品、血凝仪、血糖仪、采血针、全自动血液细胞分析仪等。

5.4 检验耗材类: 比色杯、采血管、血清管、样品杯、离心管、吸头、吸管、试管、生化杯、移液管等。

5.5 临床医学检验辅助用品: 医用培养箱、医用离心机、病理分析前处理设备、血液化验设备和器具、医用低温冷藏设备、专用消毒设备与消毒制剂、体液处理设备、医用诊断用显微镜等。

5.6 其他: 各类医学检验和实验室管理用电脑软件、图谱、影像制品和出版物等。

6 日程安排: 报到布展: 2018 年 9 月 25 日—26 日

开幕式: 2018 年 9 月 27 日(09:00~09:30)

展览: 2018 年 9 月 27 日—29 日

撤展: 2018 年 9 月 29 日下午

7 联系方式: 地址: 上海市松江区莘砖公路 668 号双子楼 A 栋 1003 室

联系人: 金成(销售总监)

电话: 021-51987165-801

手机: 18930529086

Email: zhanya2011@126.com