

心脑血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001715

ACE 基因多态性与贵州布依族、汉族原发性高血压及患者血清 PⅢNT、MMP-9 及 hs-CRP 的相关性研究

陈才伟, 刘大男, 王绍红, 肖金翠

(贵州医科大学附属医院心血管内科, 贵阳 550004)

【摘要】目的:探讨血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme gene, ACE)基因 I/D 位点多态性与贵州布依族、汉族原发性高血压及患者血清Ⅲ型前胶原氨基端肽(procollagen Ⅲ N-terminal peptide, PⅢNT)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)及高敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)的相关性。**方法:**入选贵州黔南地区原发性高血压患者 302 例(布依族 154 例, 汉族 148 例)为高血压组, 健康者 299 例(布依族 143 例, 汉族 156 例)为正常对照组, 应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术检测 ACE I/D 位点各基因型及等位基因, 采用酶联免疫吸附试验检测血清 PⅢNT、MMP-9 及 hs-CRP 水平。**结果:**①ACE 基因 ID 基因型及 D 等位基因分布频率在高血压组和正常对照组间($\chi^2=13.50, P=0.001$)、在布依族高血压组和布依族正常对照组间($\chi^2=28.28, P=0.000$)差异均有统计学意义。②PⅢNT、MMP-9 与 hs-CRP 水平在布依族与汉族间、在高血压组与正常对照组间、在布依族高血压组与对照组间, 以及在汉族高血压组与对照组间差异均有统计学意义($P<0.01$); PⅢNT、MMP-9 与 hs-CRP 水平在 ACE I/D 位点不同基因型间差异均有统计学意义($P<0.01$)。**结论:**①ACE 基因 ID 基因型及 D 等位基因可能与布依族高血压有关; 在布依族正常人群中, 具有 ID 基因型及 D 等位基因者可能比具有 II、DD 基因型及 I 等位基因者患高血压的风险高; ACE 基因 I/D 多态性可能是贵州黔南布依族高血压的致病因素之一。②布依族高血压患者及具有 ID 基因型的患者可能更易出现血管壁胶原积累、炎症反应、细胞外基质沉积及血管重塑。

【关键词】高血压; 血管紧张素转化酶 I/D 位点; 基因多态性; 炎症介质; 布依族; 汉族

【中图分类号】R541.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-08-17

Relationship of angiotensin converting enzyme gene polymorphism, PⅢNT, MMP-9 and hs-CRP in essential hypertension in Buyi and Han populations in Guizhou province

Chen Caiwei, Liu Danan, Wang Shaohong, Xiao Jincui

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University)

【Abstract】Objective: To analyze the relationship between the polymorphism of angiotensin converting enzyme gene (ACE) gene I/D, procollagen Ⅲ N-terminal peptide (PⅢNT), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) of essential hypertension (EH) of Buyi and Han populations in Guizhou province. **Methods:** The method of polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism was used to detect the frequency of each genotype and allele from 302 EH patients (154 Buyi people, 148 Han people) and 299 healthy people (143 Buyi people, 156 Han people) in southeastern Qiannan Guizhou. The method of enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect level of the PⅢNT, MMP-9 and hs-CRP of those patients selected. **Results:** ①The frequencies of ID genotype and allele D of ACE gene were statistically significant between EH group and health group, and between EH group and health control group in Buyi people ($P<0.01$). ②The level of PⅢNT, MMP-9 and hs-CRP were statistically significant between Buyi people and Han people, and between EH group and health control group, and between EH group and health control group in Buyi people, and between EH group and health control

作者介绍: 陈才伟, Email: 813062965@qq.com, 研究方向: 高血压的发病机制及防治。
通信作者: 刘大男, Email: Liudan2000@sina.com。
基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81660083); 贵州省社会发展攻关资助项目 (编号: [黔科合 SY(2013)3017 号]); 贵州省高层次创新型人才培养计划资助项目 (编号: [黔科合人才(2015)4026 号]); 贵州省优秀青年科技人才培养对象专项资金资助项目 (编号: [黔科合人字(2011) 26 号]); 贵州省对外合作资助项目 (编号: [黔科合省合(2011) 7001 号])。
优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180607.0944.016.html> (2018-06-07)

group in Han people ($P < 0.01$). The levels of PⅢNT, MMP-9 and hs-CRP were statistically significant different in different genotypes of ACE I/D ($P < 0.01$). **Conclusion:** ①The ID genotype and the allele D of ACE gene may be associated with the EH of Buyi people. Among the normal group of Buyi people, those who carry the ID genotype and allele D have higher risk than who carry II or DD genotype and allele I. The polymorphism of allele I/D of ACE gene may be one of the pathogenic factors of EH in Buyi people who came from southeastern Qiannan Guizhou. ②The EH patients of Buyi people and those carry the ID genotype are may likely occur collagen accumulation, inflammatory reaction, deposition of extracellular and vascular remodel.

[Key words] essential hypertension; angiotensin converting enzyme gene I/D; polymorphism; inflammatory mediators; Buyi population; Han population

原发性高血压的发病机制尚未完全阐明,目前认为是由遗传和环境因素共同作用引起。由于环境暴露因素及遗传结构不同,不同地域、不同种族人群等的发病率也不同。贵州为多民族省,有 200 多万布依族人口,占全国布依族总人口的 95% 以上,大多分布在黔南布依族苗族自治州。布依族世居偏远村寨,极少与异族通婚,为相对封闭的群体,遗传背景和生活方式较为一致,有较好的遗传同源性。目前,对原发性高血压的多种候选基因的研究,主要集中于肾素-血管紧张素-醛固酮系统基因^[1-2]。迄今,国内外尚未见关于血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因 I/D 位点多态性与贵州布依族原发性高血压患者炎症介质的相关性研究。本课题组前期对 ACE 基因 I/D 多态性与贵州黔南布依族原发性高血压的相关性进行了研究^[3],证实两者之间存在相关性,为明确其内在联系及可能的机制,拟进一步探讨 ACE 基因 I/D 多态性与布依族原发性高血压及患者血清Ⅲ型前胶原氨基端肽(procollagen Ⅲ N-terminal peptide, PⅢNT)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)及高敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)的相关性,以期对高血压的预防和个体化治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2013 年 1 月至 2016 年 12 月在贵州省黔南地区独山县人民医院门诊及内科病房确诊的原发性高血压患者 302 例(其中布依族 154 例,汉族 148 例)为高血压组;正常对照组共 299 例(其中布依族 143 例,汉族 156 例)。如目前

血压 $\leq 140/90$ mmHg,但既往确诊为高血压,且正服用降压药物的患者,也纳入高血压组。入选者均为三代以内无外族通婚史,且世居当地。所有受试者被告知研究内容,并签署知情同意书。

排除标准:继发性高血压,伴糖尿病、冠心病、感染性疾病及其他器质性心脏病,有甲状腺和肝肾疾病史,以及有精神疾病史或滥用药物者,孕妇,哺乳期妇女。正常对照组纳入标准:收缩压 < 140 mmHg 且舒张压 < 90 mmHg,无服用降压药史,年龄 ≥ 18 周岁,经门诊体检入选的健康人群。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 所有研究对象均测量血压、身高、体质量[体质指数(body mass index, BMI)=体质量/身高²,单位为 kg/m²]并进行现场问卷调查,调查登记内容包括个人信息、烟酒嗜好,高血压病人记录服用降压药情况、高血压病史。

1.2.2 血压的测量 依据《1999 WHO/ISH 高血压治疗指南》方法测量,相隔 1 min 重复测量,每人测量血压 3 次,取 3 次测量结果的平均值为此入选者的血压数值。

1.2.3 试剂和相关仪器 UV2102PC 型紫外可见分光光度计购自尤尼柯上海仪器有限公司,电热恒温水浴箱购自北京永光明医疗仪器厂。MMP-9、PⅢNT 及 hs-CRP 酶联免疫分析试剂盒均购自美国 Invitrogen 公司,PCR 试剂盒(Takara EmeraldAmp PCR Master Mix)与人全基因组 DNA 提取试剂盒(Universal Genomic DNA Extraction Kit Ver.3.0)购自日本 Takara 公司。

1.2.4 血样采集 清晨空腹经肘静脉采血 5 mL,以低速离心机 3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆与血细胞,血浆用于测定肝、肾功能、血脂、血糖等生化指标,血细胞置于 -80 °C 超低温冰箱保存。

1.2.5 全基因组 DNA 的提取 选取 -80 °C 保存的血细胞,依照 Universal Genomic DNA Extraction Kit Ver.3.0 试剂盒说明书,提取各标本中的全基因组 DNA,置于 -80 °C 超低温冰箱保存备用。

1.2.6 血清 PⅢNT、MMP-9 及 hs-CRP 测定 采用 ELISA

双抗体夹心法,按说明书操作。

1.2.7 目的基因的 PCR 扩增 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术(PCR-RFLP);引物的设计、合成:按剑桥序列,使用 Primer 5.0 设计引物,由北京鼎国生物技术有限责任公司合成。上游引物:5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3',下游引物:5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCA-GAT-3'。反应体系:基因组 DNA 1 μ L,2 $\times$ Es Taq MasterMix 12.5 μ L,上下游引物各 0.5 μ L,灭菌双蒸水 10.5 μ L,总体积 25 μ L。PCR 扩增条件为预变性:94 $^{\circ}$ C,4 min;变性:94 $^{\circ}$ C,60 s。退火:58 $^{\circ}$ C,60 s,延伸:72 $^{\circ}$ C,90 s;共 30 次循环,最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。

1.2.8 基因型鉴定 PCR 产物经 EB 染色,2%琼脂糖凝胶电泳,在凝胶成像系统分析仪中进行基因型诊断。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 11.0 统计软件进行分析。两组计量资料比较用 t 检验,多组计量资料比较采用方差分析,结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;ACE 基因型及等位基因分布频率等计数资料分析采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

布依族、汉族高血压组的收缩压及舒张压水平均高于对照组($P<0.05$);而年龄、性别、BMI、空腹血糖及血脂指标等组

间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验

布依族、汉族高血压组与对照组 ACE 基因 I/D 位点各基因型频率分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡,经检验 3 种基因型分布频率与预计值无统计学差异($\chi^2=3.540, P=0.060$; $\chi^2=1.790, P=0.180$; $\chi^2=2.870, P=0.090$; $\chi^2=0.970, P=0.320$),提示群体基因遗传平衡,具有群体代表性。

2.3 ACE 基因 I/D 多态性检测结果

ACE 基因第 16 内含子存在插入、缺失(I/D)多态性,以 100 bp DNA Marker I 为参照,DNA 样品经 PCR 扩增,可产生 490 bp 插入型产物和 190 bp 缺失型产物,构成 3 种基因型:仅有 490 bp 为纯合子 II 型,仅有 190 bp 为纯合子 DD 型,同时有 490 bp 和 190 bp 为杂合子 ID 型(图 1)。

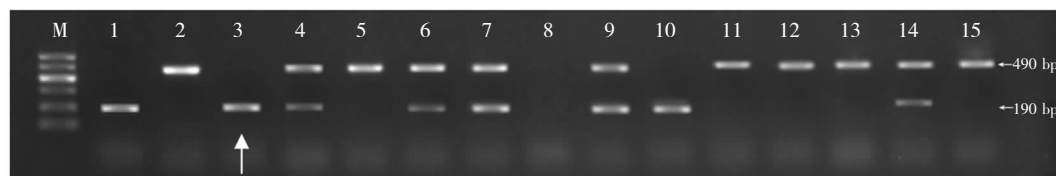
2.4 各组 ACE 基因 I/D 位点各基因型及等位基因分布频率比较

ACE 基因 I/D 多态性表现为 3 种基因型:II 型、ID 型和 DD 型,并具有 I、D 等位基因。

布依族人群与汉族人群比较,高血压组与正常对照组比较,布依族高血压组与布依族对照组比较,布依族高血压组与汉族高血压组比较,ID 基因型及 D 等位基因分布频率明显增高($P<0.05$),而 II、DD 基因型及 I 等位基因在各两组间的分布频率无统计学差异($P>0.05$)。汉族高血压组与汉族对照组比较,汉族对照组与布依族对照组比较,ACE 基因各基因型及等位基因分布频率差异无统计学意义($P>0.05$),

表 1 布依族、汉族高血压组和对照组一般情况和生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	布依族($n=297$)		$t\chi^2$ 值	P 值	汉族($n=304$)		$t\chi^2$ 值	P 值
	高血压组($n=154$)	对照组($n=143$)			高血压组($n=148$)	对照组($n=156$)		
年龄(岁)	59.32 $\pm$ 12.70	58.45 $\pm$ 12.34	0.850	0.940	61.72 $\pm$ 10.61	59.14 $\pm$ 9.50	0.620	0.590
性别(男/女)	80/74	73/70	0.240	0.880	76/72	80/76	0.000	0.990
BMI(kg/m ²)	25.74 $\pm$ 3.35	23.22 $\pm$ 2.73	1.010	0.370	25.21 $\pm$ 3.90	22.90 $\pm$ 2.69	0.850	0.450
收缩压(mmHg)	162.81 $\pm$ 16.89	120.14 $\pm$ 11.92	3.760	0.030	161.46 $\pm$ 18.87	118.68 $\pm$ 12.72	3.260	0.040
舒张压(mmHg)	94.49 $\pm$ 12.67	74.53 $\pm$ 7.90	3.000	0.020	93.89 $\pm$ 11.96	74.83 $\pm$ 8.08	2.950	0.020
Glu(mmol/L)	5.09 $\pm$ 0.72	4.94 $\pm$ 0.48	0.300	0.780	5.21 $\pm$ 0.86	5.14 $\pm$ 0.75	0.110	0.920
TC(mmol/L)	5.08 $\pm$ 0.98	4.98 $\pm$ 0.92	0.130	0.900	5.13 $\pm$ 0.97	4.91 $\pm$ 0.89	0.290	0.790
TG(mmol/L)	1.89 $\pm$ 1.36	1.78 $\pm$ 1.31	0.100	0.920	1.51 $\pm$ 1.09	1.38 $\pm$ 0.87	0.160	0.880
LDL-C(mmol/L)	3.07 $\pm$ 0.95	3.04 $\pm$ 0.85	0.410	0.970	2.88 $\pm$ 0.98	2.97 $\pm$ 0.97	0.240	0.830



M: 100 bp DNA Marker I q, 由下至上为 100~600 bp; 2、5、15 为 II 型; 4、6、7、9、14 为 ID 型; 1、3、10 为 DD 型

图 1 ACE 基因各基因型表达

表 2。

2.5 各组血清 PⅢNT、MMP-9 及 hs-CRP 水平比较

布依族人群与汉族人群比较,高血压组与正常对照组比较,布依族高血压组与布依族对照组比较,汉族高血压组汉族对照组比较,血清 PⅢNT、MMP-9 及 hs-CRP 水平明显升高 ($P<0.01$);而汉族对照组与布依族对照组比较,血清 PⅢNT、

MMP-9 及 hs-CRP 水平变化无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

2.6 不同基因型患者血清 PⅢNT、MMP-9 及 hs-CRP 水平比较

具有 ID 基因型患者各项指标均高于具有 II、DD 基因型患者 ($P<0.01$),具有 DD 基因型患者各项指标均高于 II 基因型患者 ($P<0.01$),见表 4。

表 2 各组 ACE 基因 I/D 位点各基因型及等位基因分布频率比较

组别	基因型			χ^2 值	P 值	等位基因		χ^2 值	P 值
	II (%)	ID (%)	DD (%)			I (%)	D (%)		
布依族 ($n=297$)	150 (50.5)	126 (42.4) ^a	21 (7.1)	6.780	0.034	426 (71.7)	168 (28.3)	2.310	0.069
汉族 ($n=304$)	183 (60.2)	98 (32.2)	23 (7.6)			464 (76.3)	144 (23.7)		
高血压组 ($n=302$)	145 (48.0)	132 (43.7) ^b	25 (8.3)	13.500	0.001	422 (69.9)	182 (30.1) ^b	11.020	0.000
正常对照组 ($n=299$)	188 (62.9)	92 (30.8)	19 (6.3)			468 (78.3)	130 (21.7)		
布依族高血压组 ($n=154$)	55 (35.7) ^c	86 (55.9)	13 (8.4)	28.280	0.000	196 (63.6)	112 (36.4) ^c	20.590	0.000
布依族对照组 ($n=143$)	95 (66.4)	40 (28.0)	8 (5.6)			230 (80.4)	56 (19.6)		
汉族高血压组 ($n=148$)	90 (60.8)	46 (31.1)	12 (8.1)	0.250	0.883	226 (76.4)	70 (23.6)	0.000	0.984
汉族对照组 ($n=156$)	93 (59.6)	52 (33.3)	11 (7.1)			238 (76.3)	74 (23.7)		

注:a,与汉族比较, $P<0.01$;b:与对照组比较, $P<0.01$;c:与布依族对照组比较, $P<0.01$

表 3 血清 PⅢNT、MMP-9 及 hs-CRP 水平在各组之间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	PⅢNT (pg/mL)	MMP-9 (g/L)	hs-CRP (g/L)
布依族	297	4 030.00 $\pm$ 245.63	2 192.70 $\pm$ 109.94	33.66 $\pm$ 1.32
汉族	304	3 061.11 $\pm$ 139.29	1 690.16 $\pm$ 66.22	30.60 $\pm$ 1.13
t 值		5.940	6.780	3.050
P 值		0.008	0.005	0.040
布依族高血压组	154	9 388.90 $\pm$ 399.10	4 676.20 $\pm$ 176.81	65.40 $\pm$ 2.03
布依族对照组	143	1 952.50 $\pm$ 84.40	1 211.60 $\pm$ 46.13	22.30 $\pm$ 0.81
t 值		-31.580	-32.840	-34.160
P 值		0.001	0.000	0.000
汉族高血压组	148	3 627.70 $\pm$ 165.10	1 933.60 $\pm$ 68.68	34.90 $\pm$ 1.19
汉族对照组	156	2 647.10 $\pm$ 119.39	1 512.30 $\pm$ 65.39	27.40 $\pm$ 1.22
t 值		8.330	7.700	6.700
P 值		0.002	0.002	0.030
高血压组	302	6 169.40 $\pm$ 296.18	3 143.60 $\pm$ 130.50	48.40 $\pm$ 1.63
正常对照组	299	2 299.80 $\pm$ 391.50	1 362.00 $\pm$ 172.00	24.90 $\pm$ 2.90
t 值		-16.530	-17.290	-15.430
P 值		0.000	0.000	0.000

表 4 不同基因型患者血清 PⅢNT、MMP-9 及 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

基因型	例数 (n)	PⅢNT (pg/mL)	MMP-9 (μ g/L)	hs-CRP (μ g/L)
II	333	1 608.18 $\pm$ 80.76	1 139.03 $\pm$ 62.10	19.59 $\pm$ 0.89
ID	224	7 557.50 $\pm$ 351.99 ^a	3 597.14 $\pm$ 156.76 ^a	55.31 $\pm$ 1.79 ^a
DD	44	2 761.88 $\pm$ 136.62 ^b	1 619.32 $\pm$ 66.27 ^b	29.14 $\pm$ 1.14 ^b
F 值		599.190	465.460	581.210
P 值		0.000	0.000	0.000

注:a,与 II 和 DD 基因型患者比较, $P<0.01$;b:与 II 基因型比较, $P<0.01$

3 讨论

ACE 主要受 ACE 基因调控,调节高血压时,将血管紧张素 I 催化成使血管收缩的血管紧张素 II,同时使血管舒张剂缓激肽失活,2 种功能相互作用,最终导致周围血管收缩与硬化、局部血管张力增高。ACE 还能促进血管平滑肌细胞增殖,引起血管壁狭窄,增大血流阻力;并可促使醛固酮分泌,引起钠水储留。因此,ACE 基因在高血压的发病过程中起着重要作用^[4-5]。人类 ACE 基因位于染色 17q23,长度为 21 kb,包含 26 个外显子,25 个内含子,2 个启动子。ACE 基因 I/D 多态性位点,最常见的变异为含 16 内含子一段 287 bp 长度的 ALU 序列插入/缺失(I/D),从而在不同个体中形成 3 种基因型:II(插入型纯合子)、DD(缺失型纯合子)及 ID(缺失型杂合子),该多态对血浆中 ACE 活性及水平有重要影响。I/D 多态性为显性遗传,在不同种族中多态性频率分布有明显差异^[6,7]。研究证明,自发性高血压大鼠 ACE 基因 I/D 位点与高血压相关。近年研究表明,ACE 基因 I/D 位点多态性与扩张型心肌病、冠心病等发病密切相关,但其与原发性高血压的相关性结论不一致^[8]。有关 ACE 基因 I/D 位点多态性与贵州布依族原发性高血压的相关性研究未见报道(除本课题组之外)。本课题组前期研究^[9]及本研究均表明,ACE 基因 I/D 位点基因型及等位基因在贵州布依族、汉族健康人群中的分布频率基本一致。本研究中,ACE 基因 ID 基因型及 D 等位基因分布频率在高血压组明显高于正常对照组,并且在布依族高血压组分布频率明显高于布依族对照组,表明 ACE 基因 ID 基因型及 D 等位基因与布依族人群高血压发病相关,具有 ID 基因型及 D 等位基因的布依族正常人群可能比具有 II、DD 基因型及 I 等位基因的布依族正常人群患高血压的风险高,ACE 基因 I/D 多态性可能是贵州布依族高血压患者的致病因素之一。

MMP-9、PⅢNT 及 hs-CRP 与高血压的发生发展密切相关^[9-12]。为阐明 ACE 基因 I/D 多态性与贵州布依族高血压的相关性及其可能机制,本研究首次探讨了 ACE 基因 I/D 多态性与贵州布依族高血

压患者 MMP-9、PⅢNT 及 hs-CRP 的相关性。MMP-9 通过介导血管中膜平滑肌细胞迁移、增殖及凋亡,细胞外基质重塑,引起血管结构和功能异常,参与原发性高血压的发生发展,包括高血压心肌、血管重塑等^[9-10]。近期研究表明,动脉狭窄、单纯收缩期高血压及单纯原发性高血压患者 MMP-9 水平明显升高^[11]。本研究发现,高血压组 MMP-9 水平显著高于对照组,与汉族高血压患者比较,布依族高血压患者血清 MMP-9 水平明显增高,提示高血压患者血管壁存在细胞外基质增生、沉积,该结果与已报道的研究结果相符合。同时还提示,布依族高血压患者可能存在更严重的血管壁增殖反应,这可能与布依人喜饮酒,喜食酸、腌及熏制食品的生活习惯有一定关系。酸、腌及熏制食品中含盐量高,长期大量饮酒及高盐饮食可引起血管壁损伤,使细胞外基质合成增加并沉积于血管壁,导致血管发生不良重塑。本研究也发现 ID 基因型患者 MMP-9 水平明显增高,表明 ID 基因型患者可能更易发生血管壁细胞外基质沉积、血管不良重塑。

PⅢNT 与高血压关系密切,血压持续升高可引起Ⅲ型胶原的沉积大量增加,导致高血压病患者血浆 PⅢNT 含量增加^[12],本研究也得到相同结果。相比汉族高血压患者,布依族高血压患者血清 PⅢNT 水平明显增高,表明布依族高血压患者血管壁胶原合成及僵硬增加可能更严重,而长期大量饮酒及高盐饮食可能是原因之一,该生活习性可能造成血管壁损伤,能使血管壁胶原合成增加、僵硬增加。本研究还发现,ID 与 DD 基因型患者 PⅢNT 水平增高,其中 ID 基因型患者增高更为明显。结合本研究中 ID 基因型频率分布在高血压组明显高于正常对照组,故考虑上述人群可能更容易发生血管壁胶原基质增生。

hs-CRP 作为经典的炎症介质、全身性炎症的标志物,也是急性期反应蛋白,在动脉粥样硬化以及缺血事件的发生发展中有着不可估量的作用。本研究发现,高血压组血清 hs-CRP 水平明显高于正常对照组,与大多数研究结果相符合,提示 hs-CRP 可能参与了原发性高血压的发生发展。本研究亦发现,布依族人群以及布依族高血压患者血清 hs-CRP

水平均明显高于汉族人群及汉族高血压患者,表明布依族高血压患者血管壁可能存在更强烈的炎症反应。长期大量饮酒及高盐饮食可能使血管壁长期处于炎症反应状态,且反复发生慢性炎症激活。此外,ACE 基因 I/D 位点多态性与血清 hs-CRP 水平相关,具有 ID 与 DD 基因型的患者血清 hs-CRP 水平明显升高,其中 ID 基因型患者更为明显。

综上所述,ACE 基因 ID 基因型及 D 等位基因可能与布依族高血压有关,具有 ID 基因型及 D 等位基因者可能患高血压的概率较高,ACE 基因 I/D 多态性可能是贵州黔南布依族高血压的致病因素之一。布依族高血压患者及具有 ID 基因型者可能更易发生血管壁炎症反应、胶原积累、细胞外基质沉积及血管重塑。

高血压更可能为多个关联基因致病,本研究主要集中于 ACE 基因 I/D 多态性,存在局限性,后期拟检测单个样本的多个基因的多态性,并采用全基因组测序、罕见基因变异、表观遗传学及过表达/沉默基因表达等研究方法,以便更好地明确高血压的靶基因,为贵州少数民族原发性高血压的更好防治提供依据。

参 考 文 献

[1] Rossier BC, Bochud M, Devuyst O. The hypertension pandemic: an evolutionary perspective[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2017, 32(2): 112–125.

[2] Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations[J]. *Circ Res*, 2015, 116(6): 960–975.

[3] 王绍红, 刘大男, 袁 露, 等. 贵州布依族、汉族原发性高血压与

ACE 基因多态性的相关性研究[J]. *现代预防医学*, 2015, 42(7): 1286–1289.

- [4] Ferrario CM, Mullick AE. Renin angiotensin aldosterone inhibition in the treatment of cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 125(Pt A): 57–71.
- [5] South AM, Arguelles L, Finer G, et al. Race, obesity, and the renin-angiotensin-aldosterone system: treatment response in children with primary hypertension[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017[Epub ahead of print].
- [6] Cwynar M, Gasowski J, Gryglewska B, et al. The relation between Ace D/I and Cyp11b2 C-344t polymorphisms and parameters of arterial stiffness in the context of renal sodium handling [J]. *Blood Press*, 2015, 24(5): 306–316.
- [7] Rossi GP, Taddei S, Virdis A, et al. Exclusion of the Ace D/I gene polymorphism as a determinant of endothelial dysfunction[J]. *Hypertension*, 2001, 37(2): 293–300.
- [8] Kaplan I, Sancaktar E, Ece A, et al. Gene polymorphisms of aducan Gly460trp, Ace I/D, and Agt M235t in pediatric hypertension patients[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 1745–1750.
- [9] Martinez-Aguayo A, Campino C, Baudrand R, et al. Cortisol/cortisone ratio and matrix metalloproteinase-9 activity are associated with pediatric primary hypertension[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(9): 1808–1814.
- [10] Niemirska A, Litwin M, Trojanek J, et al. Altered matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 levels in children with primary hypertension[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(9): 1815–1822.
- [11] Dhingra R, Pencina MJ, Schrader P, et al. Relations of matrix remodeling biomarkers to blood pressure progression and incidence of hypertension in the community[J]. *Circulation*, 2009, 119(8): 1101–1107.
- [12] Sato A, Takane H, Saruta T. High serum level of procollagen type iii amino-terminal peptide contributes to the efficacy of spironolactone and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on left ventricular hypertrophy in essential hypertensive patients[J]. *Hypertens Res*, 2001, 24(2): 99–104.

(责任编辑: 方 济)