

血管紧张素 II 1 型受体 A1166C 多态与血压的关系

潘绍义, 李利华, 张雷, 尹雪艳

(大理学院附属医院心内科, 云南省大理市 671000)

[关键词] 血管紧张素 II 1 型受体; 基因多态性; 体质指数; 血压

[摘要] **目的** 探讨血管紧张素 II 1 型受体(AT1R) A1166C 多态与血压的关系。**方法** 在云南省大理市邀请某工厂所有无血缘关系的在职和退休职工参与本研究, 最终有 1466 名受检者纳入统计分析。运用标准化问卷收集饮酒、吸烟、药物服用史等。抽提 DNA, 用 SNaPshot 方法检测 AT1R 基因型。**结果** 1466 名受检者包括 556 名(37.9%) 女性, 485 名(33.1%) 超重/肥胖者, 468 名(31.9%) 高血压患者, 其中 212 名(45.3%) 接受降压治疗。AT1R AA、CA 和 CC 三个基因型的频率分别为 90.5%、9.4% 和 0.1%。基因型(AA、CA + CC) 和等位基因频率分布在血压正常者和高血压患者之间的差异没有统计学意义($P > 0.05$)。在未调整和调整协变量前后, 不同基因型之间收缩压、舒张压和脉压差别均无统计学意义($P > 0.05$)。进一步分析发现, AT1R A1166C 多态和体质指数交互作用影响收缩压($P_{int} = 0.002$) 和脉压($P_{int} = 0.02$)。只有在体质指数的最高四分位数组($> 25.8 \text{ kg/m}^2$), C 等位基因携带者的收缩压($P = 0.02$) 和脉压($P = 0.009$) 显著高于 AA 型纯合子。**结论** AT1R A1166C 多态与体质指数交互作用影响收缩压和脉压水平。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Associations of Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C Variant with Blood Pressure

PAN Shao-Yi, LI Li-Hua, ZHANG Lei, and YIN Xue-Yan

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Dali College, Dali, Yunnan 671000; China)

[KEY WORDS] Angiotensin II Type 1 Receptor; Genetic Polymorphism; Body Mass Index; Blood Pressure

[ABSTRACT] **Aim** To explore the associations of angiotensin II type 1 receptor (AT1R) A1166C variant with blood pressure in Chinese. **Methods** We invited all unrelated employees and retired workers to take part in this study, and 1466 participants were included in the present analysis. Standardized questionnaires were used to collect information on alcohol consumption, smoking habits, and use of medications. The AT1R genotype was determined by SNaPshot method. **Results** One thousand four hundred and sixty six participants included 566 (37.9%) women, 485 (33.1%) overweight/obese participants, 468 (31.9%) hypertensive patients, of whom 212 (45.3%) took antihypertensive treatment. The frequencies of AA, CA and CC were 90.5%, 9.4% and 0.1%, respectively. There was no significant difference in the distributions of genotypes and alleles between participants with normal blood pressure and hypertensive patients ($P > 0.05$). Furthermore, there was no significant difference in systolic and diastolic blood pressure and pulse pressure between genotypes before and after adjusted for covariates ($P > 0.05$). We found significant interaction between the A1166C variant and body mass index on systolic blood pressure ($P_{int} = 0.002$) and pulse pressure ($P_{int} = 0.02$). Only among participants in the highest quartile of body mass index ($> 25.8 \text{ kg/m}^2$), C allele carriers had significantly higher systolic blood pressure ($P = 0.02$) and pulse pressure ($P = 0.009$) than AA homozygotes. **Conclusions** Significant interactions were observed between AT1R A1166C variant and body mass index on systolic blood pressure and pulse pressure.

高血压是复杂的多基因疾病, 遗传因素、环境因素、生活方式以及它们之间的相互作用在高血压

的发病中起着重要的作用^[1]。血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R) 是 G 蛋

[收稿日期] 2013-01-28

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30960137)

[作者简介] 潘绍义, 硕士研究生, 研究方向为高血压流行病学。通讯作者李利华, 硕士, 副教授, 研究方向为心血管流行病学, E-mail 为 lilihuayncn@gmail.com。张雷, 硕士研究生, 研究方向为高血压流行病学。

白偶联受体,主要介导血管舒缩、水盐代谢、血管平滑肌细胞增殖以及功能调节等生理效应,是血管紧张素Ⅱ作用的重要环节。AT1R 基因位于 3q21-25,包括 5 个外显子,4 个内含子。AT1R A1166C 多态位于该基因的 3'非转录区域,可以和 miR-155 相互作用,影响 AT1R 的表达,而后者与血压水平密切相关^[2,3]。尽管国内已经有大量的研究探索了 A1166C 多态和血压水平及高血压发病之间的关系,但这些研究大多为小样本的病例对照研究,且研究结果不一致。因此,有必要进行大样本量的人群研究,探讨 A1166C 多态及其与环境因素的交互作用对血压水平的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2010 年 5 月至 7 月,邀请 1794 名大理市某工厂所有的在职及退休职工参与本研究,职工间都无血缘关系。本研究没有设定入选和排除标准。我们去除了没有进行血压测量和问卷调查者以及缺乏 DNA 的参加者($n = 251$),最终本研究纳入了 1466 名参加者进行统计分析,年龄为 47.7 ± 13.3 岁。所有的参加者均签署了知情同意书。

1.2 体格检查

所有参加者均接受常规体格检查,包括身高、体重和静息状态坐位血压等。测量身高时,参加者站直靠墙,不穿鞋,精确到 0.1 cm;测量体重时,参加者穿薄内衣,不穿鞋,精确到 0.1 kg。血压测量采用经校正的电子血压计(HEM7011,欧姆龙,日本),在参加者静坐 5 min 后,取其非优势臂测量 3 次,每次间隔至少 1 min,取 3 次血压的均值纳入分析。

1.3 AT1R A1166C 多态性检测

抽取隔夜空腹静脉血,采用盐析法抽提 DNA(DP319,天根生化科技有限公司)。基因分型采用 SNaPshot 技术(生工生物工程股份有限公司)。引物用在线 Primer 3 软件设计(<http://frodo.wi.mit.edu/>),PCR 产物用 HotStarTaq(Qiagen, Germany)进行多重 PCR 获得,PCR 产物经虾碱酶(Promega, USA)和外切酶 I(Epicentre, USA)纯化后用 SNaPshot Multiplex kit(Applied Biosystems, USA)进行延伸反应。延伸产物用虾碱酶纯化后在 ABI3130xl 全自动测序仪上样,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)分型用 GeneMapper 4.1(Applied Biosystems, USA)来分析。

1.4 诊断标准

高血压的诊断标准为:收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,或目前服用降压药物。糖尿病的诊断标准为:空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或既往有糖尿病病史,或目前正在接受降糖治疗。吸烟定义为每天吸烟一支以上,连续或累计 6 个月以上者。饮酒定义为每周至少饮酒一次。体质指数定义为体重/身高²,超重/肥胖定义为体质指数 ≥ 25 kg/m²。

1.5 统计学方法

使用 SAS 9.2 进行数据管理和统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm SD$ 或 $\bar{x} \pm SE$ 表示,计数资料用率表示,均数和率的比较分别采用 t 检验和 χ^2 检验。Hardy-Weinberg 平衡检验采用 χ^2 检验。不同基因型之间均数的比较采用方差分析和协方差分析,调整的协变量包括年龄、性别、吸烟、饮酒和降压治疗。使用方差分析进行基因型和体质指数值之间的交互作用分析,体质指数按四分位数进行分组。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群基本特征

1466 名受检者包括 556 名(37.9%)女性,485 名(33.1%)超重/肥胖者,468 名(31.9%)高血压患者,其中 212 名(45.3%)接受降压治疗。男性和女性相比,年龄、体质指数、收缩压、舒张压、脉压较高,吸烟和饮酒者较多,患有超重/肥胖、高血压、糖尿病比例较高,而接受降压治疗的比例相似(表 1)。

表 1. 研究人群的基本特征

Table 1. Characteristics of the study population

项目	男($n = 910$)	女($n = 556$)	P 值
年龄(岁)	48.6 ± 13.4	46.2 ± 12.9	0.001
体质指数(kg/m ²)	24.0 ± 3.3	23.0 ± 3.4	<0.0001
收缩压(mmHg)	130.1 ± 19.6	123.1 ± 21.1	<0.0001
舒张压(mmHg)	81.6 ± 11.6	76.4 ± 11.3	<0.0001
脉压(mmHg)	48.5 ± 13.3	46.7 ± 13.8	0.01
高血压(例)	322(35.4%)	146(26.3%)	0.0003
降压治疗(例)	129(14.2%)	83(14.9%)	0.69
吸烟(例)	543(59.7%)	7(1.3%)	<0.0001
饮酒(例)	337(37.0%)	13(2.3%)	<0.0001
超重/肥胖(例)	341(37.5%)	144(25.9%)	<0.0001
糖尿病(例)	87(9.6%)	36(6.5%)	0.04

2.2 基因型和等位基因频率分布

A1166C 多态在本研究人群中的分布符合 Hardy-Weinberg 平衡($P = 0.18$)。CC 基因型仅有 1 例,

因此将 CC 和 CA 合并分析。A1166C 多态的基因型和等位基因频率分布在血压正常者和高血压患者

之间差异没有统计学意义($P > 0.05$; 表 2)。

表 2. AT1R A1166C 多态基因型及等位基因频率分布

Table 2. Distributions of AT1R A1166C genotype and allele frequencies

分 组	基因型(例)		P 值	等位基因(例)		P 值
	AA	CA + CC		A	C	
血压正常者	905(90.7%)	93(9.3%)	0.76	1902(95.3%)	94(4.7%)	0.81
高血压患者	422(90.2%)	46(9.8%)		890(95.1%)	46(4.9%)	

2.3 不同基因型之间血压的差异

在未调整和调整协变量后,AA 基因型和 C 等位基因携带者之间收缩压、舒张压和脉压的差异均无统计学意义($P > 0.05$; 表 3)。进一步的分析发现,A1166C 多态和体质指数之间存在交互作用,共同影响收缩压($P_{int} = 0.002$)和脉压($P_{int} = 0.02$);图

1)。只有在体质指数的最高四分位数组($> 25.8 \text{ kg/m}^2$),C 等位基因携带者的收缩压(144.1 对 137.1 mmHg, $P = 0.02$)和脉压(56.1 对 51.0 mmHg, $P = 0.009$)显著高于 AA 型纯合子。进一步调整血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯,研究结果也是一致的。

表 3. AT1R A1166C 多态与血压的关系

Table 3. Associations of the AT1R A1166C variant with blood pressure

血 压	未调整协变量		P 值	调整协变量后		P 值
	AA	CA + CC		AA	CA + CC	
收缩压(mmHg)	127.3 ± 0.6	128.6 ± 1.7	0.49	127.3 ± 0.5	129.0 ± 1.4	0.27
舒张压(mmHg)	79.6 ± 0.3	79.7 ± 1.0	0.90	79.6 ± 0.3	79.8 ± 0.9	0.87
脉压(mmHg)	47.8 ± 0.4	48.9 ± 1.1	0.35	47.7 ± 0.3	49.2 ± 0.9	0.12

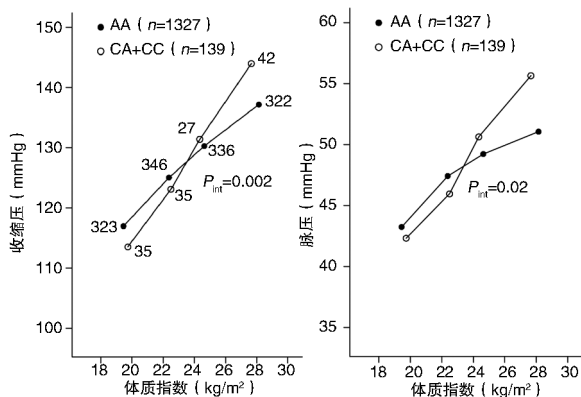


图 1. AT1R A1166C 多态与体质指数交互作用对收缩压和脉压的影响

Figure 1. Interaction between the AT1R A1166C variant and body mass index on systolic blood pressure and pulse pressure

3 讨论

本研究发现,AT1R A1166C 多态与血压水平无关,但与体质指数存在交互作用影响收缩压和脉压,只有在体质指数 $> 25.8 \text{ kg/m}^2$ 的参与者中,C 等位基因携带者的收缩压和脉压水平高于 AA 纯合子。

高血压是一个复杂的多基因疾病,单个基因的变异在血压调节中的作用是非常微弱的。尽管已经进行了大量的高血压遗传学研究,包括较大样本

的基因组关联研究,但目前仍未发现对血压有显著影响的基因变异。我们的研究结果和多数研究结果一致,未发现 A1166C 多态与血压及高血压发病之间的关系^[4-12]。郭淑霞等^[7]发现 A1166C 多态和哈萨克族高血压发生无关,但和饮食和行为因素交互作用提高 CA 型发生高血压的危险。Liu 等^[8]也发现 A1166C 和汉族、彝族的高血压发病无关。在 Ohasama 研究中,C 等位基因携带者与 AA 纯合子相比,心血管疾病的患病情况和夜间血压下降等没有显著差异^[9];且在 817 例未接受降压治疗的 Ohasama 研究人群中,不同基因型之间偶测血压和自测血压没有显著差异^[10]。研究发现,在未接受降压治疗的受检者中,高血压患者和血压正常者之间 A1166C 基因型分布没有差异,且不同基因型之间收缩压、舒张压和脉压都没有显著差异^[11]。然而,我们的研究结果与小样本的病例对照研究和主要纳入病例对照研究的荟萃分析结果不一致^[13-15]。我们的研究是相对大样本量的人群研究,研究设计不同于病例对照研究,且大理地区人群的生活方式和环境因素可能也不同于其它研究人群。因此,即使已经对 A1166C 多态进行了相当多的研究,仍然有必要进行大样本量的前瞻性队列研究以明确该基因变异与血压调节和高血压发病的关系。

本研究发现 A1166C 与体质指数交互作用影响血压水平有重要的临床意义。只有在那些携带 C 等位基因且超重/肥胖者中,血压才会明显升高,因此,即使携带某些高血压的易感基因,只要保持良好的生活方式,如控制体重,也可以长期维持血压正常。A1166C 多态参与血压调节的机制主要是通过影响 AT1R 的表达。miR-155 可以和 AT1R 基因的 3'非转录区域相互作用,下调 AT1R 的表达,而当 A 突变为 C 后,miR-155 对 AT1R 的抑制作用就明显减弱,AT1R 表达增多^[3]。一项意大利的研究发现,在 64 位高血压患者中,CC + CA 基因型和 AA 基因型相比,AT1R 蛋白表达水平明显升高,而 miR-155 表达则显著下降。AT1R 蛋白的表达水平与收缩压和舒张压正相关,与 miR-155 水平负相关,且 TGF- β 1 可能调节 AT1R 和 miR-155 间的相互作用^[2]。超重和肥胖本身就是高血压的危险因素,它们和 A1166C 的交互作用可能是通过影响 AT1R 的表达来实现。对肥胖 Zucker 大鼠模型的研究发现,AT1R mRNA 表达显著增加,促炎症和促纤维化通路的相关蛋白都明显上调,主动脉基质蛋白的表达增加,而血管紧张素受体拮抗剂可以逆转上述作用^[16,17]。另外,脂肪组织中也存在局部的肾素-血管紧张素系统,且该系统在脂肪细胞的分化、脂质代谢、脂肪细胞因子的分泌等方面起重要作用,可通过炎症反应、氧化应激等途径导致胰岛素抵抗、血压升高等^[18]。然而,A1166C 与体质指数之间的交互作用的具体机制需要进行基础研究以明确。

本研究有一定局限性。首先,本研究是一个横断面调查,虽然可以说明基因型和血压之间存在关联,但不能解释任何因果关系。第二,我们缺乏相应的功能研究。第三,本研究人群不是自然人群,因此,我们的研究结果可能不能外延至自然人群。但我们在该人群水平上发现了 AT1R A1166C 多态和体质指数交互作用影响血压水平。我们的发现,一旦在中国其他人群,尤其是在超重或肥胖人群中得以证实,将有助于进一步认识 AT1R A1166C 多态和高血压的关系,也有助于高血压的防治。

[参考文献]

[1] Staessen JA, Wang J, Bianchi G, et al. Essential hypertension[J]. *Lancet*, 2003, 361 (9369): 1 629-641.

[2] Ceolotto G, Papparella I, Bortoluzzi A, et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives [J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24 (2): 241-246.

[3] Martin MM, Buckenberger JA, Jiang J, et al. The human angioten-

sin II type 1 receptor +1166 A/C polymorphism attenuates microRNA-155 binding[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (33): 24 262-269.

[4] 马萍,陈丽娜,覃数,等. 血管紧张素 II 1 型受体基因多态性与宁夏回族原发性高血压的相关性研究[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2011, 40 (6): 730-732.

[5] 郭淑霞,丁毓磊,张景玉,等. 血管紧张素 I 型受体基因多态性及饮食、行为因素与新疆哈萨克族高血压的关系[J]. *中华预防医学杂志*, 2009, 43 (9): 772-775.

[6] 徐欣. 血管紧张素 II 1 型受体基因 A1166C 多态性与高血压的相关性研究初探[J]. *中国微循环*, 2009, 13 (1): 49-52.

[7] 郭淑霞,李娜,丁毓磊,等. 哈萨克族居民高血压与 ACE 和 AT1R 基因多态性[J]. *中国公共卫生*, 2010, 26 (3): 259-261.

[8] Liu Y, Zhuoma C, Shan G, et al. A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and essential hypertension in Han, Tibetan and Yi populations[J]. *Hypertens Res*, 2002, 25 (4): 515-521.

[9] Kikuya M, Sugimoto K, Katsuya T, et al. A/C1166 gene polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (AT1) and ambulatory blood pressure: the Ohasama Study[J]. *Hypertens Res*, 2003, 26 (2): 141-145.

[10] Sugimoto K, Katsuya T, Ohkubo T, et al. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study [J]. *Hypertens Res*, 2004, 27 (8): 551-556.

[11] Ono K, Mannami T, Baba S, et al. Lack of association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and hypertension in Japanese[J]. *Hypertens Res*, 2003, 26 (2): 131-134.

[12] 韩秀玲,张志纺,沈志霞,等. 中国汉族人群原发性高血压危险因素横断面调查[J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20 (23): 3 607-610.

[13] Wang JL, Xue L, Hao PP, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2010, 11 (2): 127-135.

[14] 左彦方,龙爱梅. 血管紧张素 II 1 型受体基因 A1166C 多态性与原发性高血压易感性的 Meta 分析[J]. *循证医学*, 2008, 8 (6): 349-352.

[15] 方明,彭健,龚五星,等. 血管紧张素 II 1 型受体基因多态性与青年高血压病的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, 11 (2): 151-154.

[16] Vaziri ND, Xu ZG, Shahkarami A, et al. Role of AT-1 receptor in regulation of vascular MCP-1, IL-6, PAI-1, MAP kinase, and matrix expressions in obesity[J]. *Kidney Int*, 2005, 68 (6): 2 787-793.

[17] Xu ZG, Lanting L, Vaziri ND, et al. Upregulation of angiotensin II type 1 receptor, inflammatory mediators, and enzymes of arachidonate metabolism in obese Zucker rat kidney: reversal by angiotensin II type 1 receptor blockade[J]. *Circulation*, 2005, 111 (15): 1 962-969.

[18] 方萍,汤正义. 脂肪组织局部肾素-血管紧张素系统的调节及其在糖尿病中的作用[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2011, 31 (3): 187-189.