

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2011.06.019

· 综述 ·

血管紧张素转化酶基因多态性与高血压左心室肥厚研究现状及进展

郭军霞 综述 高东升 审校

(山东大学医学院,山东 济南 250012;济宁医学院附属医院,山东 济宁 272029)

摘要 随着“人类基因组计划”和分子生物学研究取得巨大进展,分子生物学用于心血管疾病方面的研究日益增多,特别是以肾素-血管紧张素系统(Renin angiotensin system, RAS)系统为靶点已成为研究的热点。国内外研究证实 RAS 系统在高血压及左心室肥厚的发生和发展中起了关键性的作用。但血管紧张素转化酶(ACE)基因多态性与高血压及左心室肥厚的关系结果不尽统一。本文就 ACE 基因多态性与高血压及左心室肥厚的关系研究现状作一综述。

关键词 血管紧张素转换酶,基因多态性,高血压,左心室肥厚

中图分类号:R541.3 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2011)012-437-03

1 ACE 基因概述

1.1 ACE 基因及其多态性

ACE 基因位于 17q23.3, 属于单拷贝基因, 长 21 Kb, 由 26 个外显子和 25 个内含子组成。ACE 基因编码一种羧基肽酶, 属于含锌的金属蛋白酶类, 分布于全身各组织, 以血管内皮细胞、肾上腺细胞刷状缘分布最多^[1]。其功能是将 10 肽的 Ang I 转变为 8 肽的 Ang II。Ang II 是一个强效血管加压素, 同时刺激醛固酮的分泌, 控制血压和电解质的平衡, ACE 在肾素-血管紧张素系统起了一个关键性的作用。在 ACE 基因数种多态性标记中, 其中对 I/D 多态性研究就占 50% 以上^[2]。ACE 基因的第 16 个内含子长约 1850bp, 在第 16 个内含子中由于缺失(deletion, D)或插入(insertion, I)一个长度为 287bp 的 Alu 重复序列呈现 ACE 基因多态。第 16 个内含子中缺失 287bp 重复序列为 D 型, 有 287bp 重复序列为 I 型, 即在人群中存在 D 和 I 两种等位基因和 DD、ID 和 II 3 种基因型。之前, 我们^[3]研究关于 ACE 基因多态性在正常人群中的分布发现, II 型占 46%, ID 型占 36%, DD 型占 18%, 分布频率在男女之间无差别; 和 Bawazier 等^[4]、Jayapalan 等^[5]和戚小华等^[6]的研究结果基本一致。但 Eleni 等^[2]的研究报道, 欧洲人种 II 型约占 13%, ID 型占 50.6%, DD 型占 36.4%, I 等位基因频率 38.4%, D 等位基因频率为 61.6%, 显

示 ACE 基因多态性分布与亚洲人群有显著性差异。同样 Bayoumi^[7]研究证实 D 等位基因的分布(苏丹人 64%; 索马里人 73%; 阿联酋人 61%; 阿曼人 71%)高于亚洲人群。推测 ACE 基因 I/D 多态性存在种族和地域和性别差异性。

1.2 ACE 基因多态性与活性

ACE 基因的不同基因型人群其血浆中 ACE 的水平存在着差异, ACE 水平以 DD 基因型 > DI 基因型 > II 基因型, 并且血浆中 ACE 水平和心血管病理生理学有关^[8]。推测 ACE 基因 I/D 多态性可影响血浆血管紧张素转换酶的水平, 静脉给予血管紧张素 I 后, DD 基因型人群出现较明显的升压反应, 测血浆中血管紧张素 II 水平显著升高, II 基因型人群反应不明显, 进一步说明 D 等位基因的人群 ACE 水平活性较 I 等位基因人群高。同时 ACE 基因也决定细胞内 ACE 活性和表达, 在研究心肌局部 ACE 活性时, 通过 meta-分析发现 DD 及 DI 基因型的人群左心室重量指数(LV-MI)比 II 基因型明显增大($P < 0.002$), DD 基因型个体心室肌中 ACE 表达活性明显高于 ID 型和 II 基因型^[9-10]。Suehim 等^[11]发现, ACE 基因在 mRNA 的表达水平与 D 等位基因的表达相关。ACE 基因多态性对 ACE 水平的调控可能表现在转录水平的不同: 由于 ACE 基因的插入或缺失一个 287bp 序列, mRNA 的剪接形成差异性, 因而 mRNA 的稳定性受到影响, 使得 ACE 的分泌活性不同, 局部组织的 ACE 水平亦有差别。推测由于

DD 基因型 287bp 序列的缺失,引起 ACE 基因的高表达,导致心脏蛋白的合成增加。

2 基因多态性与高血压左心室肥厚的关系

2.1 基因多态性与高血压

自从动物实验研究表明 ACE 基因多态性与高血压之间有关联后,随后许多研究 ACE 基因多态性与高血压的关系有报道,但结果不一。Niu 等^[12]等和 Bawazier 等^[4]的研究表明 ACE 基因 DD 基因型与高血压关系较密切,国内^[13]的一些研究者也证实 DD 基因型与高血压有一定的关系($P < 0.01$)。另外有研究证明 ACE 基因多态性与性别和种族有显著差异,最近有学者对来自中国 23 个省份的 10547 例原发性高血压患者和 9217 例健康人群进行 meta-分析,发现中国汉族人群 ACE 基因 DD 基因型是高血压的危险因素($OR = 1.61$, $P < 0.0001$)^[14],其高血压人群中 D 等位基因频率约为 46.0%。但 Martinez^[15]和我们之前的一项研究^[3]都证明 ACE 基因多态性与高血压的发病与无明显相关性,Akra-Ismail^[16]通过线性回归分析 DD 基因型与高血压无相关关系,DD 基因型合并年龄因素后却成为高血压的一个危险因素($OR = 11.852$; $P = 0.001$)。最近有学者对 RAS 3 种不同基因多态性进行了研究,表明了联合基因型对原发性高血压的发生可能起正协同作用^[17]。推测 ACE 基因多态性与高血压的关系有着地区人群和种族的差异。

2.2 基因多态性与高血压左心室肥厚

尽管 ACE 基因多态性与高血压的相关性的研究结果不同,但近年来对 ACE 基因多态性与高血压左心室肥厚的关系研究却基本一致。我们的之前的一项研究和国内外学者研究都证实高血压患者 ACE 基因多态性 DD 基因型与高血压左心室肥厚有关联^[18-19]。Kato 等^[18]人通过对高血压病人的列队研究发现,ACE 基因 DD 基因型是心脑血管疾病发病的独立危险因素,特别是在左心室肥厚的发病率有着明显相关性($P < 0.0001$)。但也有研究报道^[20],ACE 基因 I/D 多态性与原发性高血压患者左室肥厚无相关性。近年有学者通过研究 ACE 基因和 α -内收缩蛋白(α -adducin)基因多态性的联合作用与高血压左心室肥厚的关系,在分析单个基因多态性对高血压左心室肥厚的作用时无统计学差异,但通过多元回归分析发现同时携带 ACE-DD 基因型和 α -adducin 的 TT 基因型的高血

压患者易发生左心室肥厚^[21]。推测基因的联合作用与高血压左心室肥厚的发生有一定的关系。

目前,ACE 基因多态性与高血压及左心室肥厚是否相关结论不一,可能与以下因素有关:1) ACE 基因的多态性在种族、人群、国家和地区分布有差异性;2)环境、遗传因素、性别、年龄和生活方式的影响;3)所研究的受试对象、样本含量、研究方法和统计分析不尽相同;4)ACE 基因是高血压候选基因之一,而高血压及左心室的发生发展是多个微效基因的共同结果。

3 基因多态性与左心室肥厚的关系

肥厚性心肌病(Hypertrophic cardiomyopathy,HCM)也是以左心室肥厚为主要表现的结构性心脏病,是一种常染色体显性遗传病。目前 HCM 的发病机制尚不清楚,但从分子遗传学角度认为 HCM 是由于基因的突变,从而使其表达蛋白出现异常。在已发现的 14 个可以导致 HCM 的基因突变中,以编码 β 肌球蛋白重链的 MYH7 基因和编码肌球蛋白结合蛋白 C 的 MYBPC3 基因突变最常见^[22]。近年有学者对 49 个 HCM 家系中的 126 例有基因突变的病人进行了 RAS 基因的分型,并通过超声心动图评价了左心室的形态和功能,研究发现 ACE-DD 基因型比 DI 和 II 基因型的 HCM 病人左心室收缩末期内径(LVDs)明显增大,心输出量明显减少($P < 0.05$);另外 ACE-DD 基因型合并血管紧张素 II 型受体(AT1-R)基因 C 等位基因的 HCM 病人其 LVDs 和心输出量有更明显的改变($P < 0.05$),推测 ACE 基因 DD 基因型修饰 HCM 的临床表型^[23]。进一步证实了 ACE 基因多态性与左心室肥厚的关系。

总之,国内外研究证实 ACE 基因多态性与高血压 LHV 和 HCM 的相关性。推测在基因水平的控制层面,高血压 LHV 和 HCM 可能有着共同的发病机理,促使心肌蛋白的合成增加,导致心肌肥厚^[24]。

4 ACE 基因的研究前景

以 ACE 基因多态性作为靶点研究与高血压左心室肥厚的关系,可以为基因诊断提供思路,为 ACEI 和 ARB 类降压药物的临床应用提供参考。目前,ACE 基因多态性与高血压左心室肥厚的相关性结论尚不统一,需要进一步的前瞻性研究加以明确。另外,以 ACE 基因为基础联合其他相关致

病基因的研究刚刚起步,有望在此领域进行广泛研究,以便更全面的了解高血压左心室肥厚的发病机制。

参考文献:

- [1] Roberts R, Sidhu J. Genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy: implications for diagnosis and treatment [J]. Am Heart Hosp J, 2003, 1, 128-134.
- [2] Eleni S, Dimitrios K, Vaya P, et al. Angiotensin-I converting enzyme gene and I/D polymorphism distribution in the Greek population and a comparison with other European populations [J]. J Gene, 2008, 87(1), 91-3.
- [3] 高东升,高立,张韶辉,等.高血压左心室肥厚与 ACE/ID 多态性的研究[J].中国分子心脏病学杂志,2010,10,328-311.
- [4] Bawazier LA, Sjabani M, Haryana SM, et al. Relationship of angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension in Yogyakarta, Indonesia[J]. J Acta Med Indones, 2010, 42:192-8.
- [5] Jayapalan JJ, Muniandy S, Chan SP. Angiotensin-1 converting enzyme I/D gene polymorphism: scenario in Malaysia [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2008, 39(5), 917-21.
- [6] 咸小华,蔡知天,王春华,等.朝鲜族和汉族人群原发性高血压与 ACE 基因多态性的关系[J].吉林大学学报(医学版),2009,35(5):906-909.
- [7] Bayoumi RA, Simsek M, Yahya TM, et al. Insertion-deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene among Sudanese, Somalis, Emiratis, and Omanis [J]. Hum Biol, 2006, 78:103-8.
- [8] Sabbagh AS, Otrack ZK, Mahfoud ZR, et al. Angiotensin-converting- enzyme gene polymorphism and allele frequencies in the Lebanese population; prevalence and review of the literature[J]. J MolBiol Rep, 2007, 34:47-52.
- [9] Kato N, Tatara Y, Ohishi M, et al. Angiotensin-converting enzyme single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease; a cohort study of hypertensive patients[J]. J Hypertens Res, 2011, 34:728-734.
- [10] Jin Y, Kuznetsova T, Thijs L, et al. Association of echocardiographic left ventricular structure with the ACE D/I polymorphism: A meta-analysis[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2011, 12(3):243-253.
- [11] Suehim T, Morita T, Lnoue M, et al. Increased amount of the angiotensin-converting enzyme (ACE) mRNA originating from the ACE allele with deletion[J]. Hum Genet, 2004, 115:91-96.
- [12] Niu W, Qi Y, Hou S, et al. Haplotypebased association of the renin-angiotensin-aldosterone system genes polymorphisms with essential hypertension among Han Chinese: the Fangshan study[J]. J Hypertens, 2009, 27(7), 1384-91.
- [13] 董瑞玲,罗玉福,刘洪斌.血管紧张素转换酶基因多态性与高血压脑梗死的关系[J].职业与健康,2009,20:2232-2234.
- [14] Ji LD, Zhang LN, Shen P, et al. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D poly-morphisms with essential hypertension in Han Chinese population: a meta-analysis[J]. J Hypertens, 2010, 28: 419-428.
- [15] Martinez Cantarin MP, Ertel A, Deloach S, et al. Variants in genes involved in functional pathways associated with hypertension in African Americans[J]. Clin Transl Sci, 2010, 3(6): 279-86.
- [16] Akra-Ismail M, Makki RF, Chmaisse HN, et al. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genetic polymorphism and hypertension in a sample of Lebanese patients[J]. J Genet Test Mol Biomarkers, 2010, 14: 787-92.
- [17] 沈志霞,韩秀玲,张志纺,等. RAS 三种不同基因多态性与原发性高血压的相关性[J].山东医药,2011,51(3):41-43.
- [18] Kato N, Tatara Y, Ohishi M, et al. Angiotensin-converting enzyme single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study of hypertensive patients[J]. J Hypertens Res, 2011, 34(6):728-734.
- [19] Kurbanova D, Elisayeva M. Genetic background of left ventricular hypertrophy in Uzbek hypertensive men[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2010, 38(7):466-72.
- [20] 刘秀荣,杨鹏,曹正新,等.原发性高血压患者血管紧张素转换酶基因多态性与左室肥厚的相关性研究[J].临床荟萃,2006,21:1379-1382.
- [21] 赵利群,高平进,赵光胜,等. ACE 和 α -adducin 基因联合作用和左心室肥厚[J].中国心血管杂志,2005,10(6):445-448, 451.
- [22] Perkins MJ, van Driest SL, Ellsworth EG, et al. Gene-specific modifying effects of pro-LVH polymorphisms involving the rennin-angiotensin-aldosterone system among 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Eur. Heart J, 2005, 26, 2457-2462.
- [23] Funada A, Konno T, Fujino N, et al. Impact of renin-angiotensin system polymorphisms on development of systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Evidence from a study of genotyped patients[J]. J Circ J, 2010, 25, 74(12): 2674-80.
- [24] Ho CY. Hypertrophic cardiomyopathy: preclinical and early phenotype[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2009, 2(4):462-70.

(收稿日期 2011-06-15)