

• 短篇论著 •

β₁ 肾上腺素受体多态性对原发性高血压患者心室重构的影响

袁 铭,曹艳杰,李成祥,王海昌

【关键词】 原发性高血压;β肾上腺素能受体;多态性;心室重构

【中图分类号】 R544.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)05-0467-02

β肾上腺素能受体(β-adrenoreceptor,βADR)是G蛋白偶联受体家族成员之一。研究表明,自主神经系统通过βADR调节多种生理功能及反应,包括心脏变时和变力作用、血管与平滑肌张力、糖及脂代谢^[1],在高血压的发展中起着重要作用。高血压病常常与遗传、环境因素有关。左心室肥大(left ventricular hypertrophy,LVH)一直被认为是高血压心脏病的中间状态。βADR的单核苷酸基因多态性(single nucleotide polymorphisms,SNPs)被认为是心血管疾病的定位候选基因。有报道指出^[2,3],β₁ADR的基因型Arg389Gly与心肌梗死和高血压有关。我们通过研究原发性高血压病患者β₁ADR的两个基因位点的SNPs,探讨β₁ADR的SNPs对原发性高血压及心室重构的影响。

1 对象与方法

1.1 对象 入选原发性高血压病患者300(男164,女136)例,平均年龄(62.0±1.7)岁。诊断标准:经3次测量检查核实后,收缩压/舒张压≥140/90 mmHg,既往有高血压史,目前正在使用抗高血压药物,现血压虽未达到上述水平,亦可诊断。排除糖尿病及其他心血管系统疾病、肾脏血管疾病、肾功能衰竭等疾病。采用院内交叉研究的方法,提交本院伦理委员会同意并且参加者均知情同意。

1.2 基因型 全部基因组DNA参考标准方法提取于全血白细胞。采用TaqMan PCR方法分析β₁ADR基因多态性。观测了丝氨酸(Ser49Gly)和甘氨酸(Arg389Gly)的位点,其替代氨基酸的定位分别在49及389的残端。

1.3 心脏重塑 采用LVH作为观察指标,测定心胸比例(cardio-thoracic ratio,CTR)观察心脏扩大情况。左心室质量指数(left ventricular mass index,LVMI)采用超声心动图Devereux法测得^[4]。

1.4 统计学处理 全部资料使用JMP软件处理(SAS Inc., USA),数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用ANOVA及Student t检验进行显著性检验。等位基因符合Hardy-Weinberg平衡。

2 结 果

2.1 基因型频率分布 研究对象临床特征,包括例数、性别、年龄、血压、心率、血脂、血糖等均无统计学差异。研究对象基因型频率分布详见表1。

表1 基因型频率分布

基因型	多态性	频率
Ser49Gly	Ser/Ser	AA (194/300)64.7%
	Ser/Gly	A/G (96/300)32%
	Gly/Gly	GG (10/300)3.3%
	Ser	A (484/600)80.7%
	Gly	G (116/600) 19.3%
Arg389Gly	Arg/Arg	CC (213/300)71%
	Arg/Gly	C/G (80/300) 26.7%
	Gly/Gly	GG (7/300)2.3%
	Arg	C (506/600)84.3%
	Gly	G (94/600)15.7%

注:Ser49Gly:145位碱基A/G多态性;Arg389Gly:1165位碱基C/G多态性

2.2 β₁ADR多态性与LVMI和CTR的关系 在β₁ADR Ser49Gly这一基因多态性当中,基因型为Gly/Gly的患者,其CTR明显高于其他基因型(P<0.01;表2)。

表2 β₁肾上腺素能受体多态性和心室重构($\bar{x} \pm s$)

β ₁ ADR多态性	LVMI (g/m ²)	CTR (%)
Ser49Ser	132±2.83	49.6±0.4
Ser49Gly	134±3.74	49.0±0.6
Gly49Gly	144±1.72	57.8±2.5**
Arg389Arg	115±7.8	49.3±0.4
Arg389Gly	126±3.84	50.5±0.5
Gly389Gly	134±7.98	49.8±1.0

注:LVMI:左心室质量指数;CTR:心胸比例。与其他基因型比较,**P<0.01

3 讨 论

本研究观察了β₁ADR的两种SNPs的基因型,Ser49Gly的结果与以往瑞典学者报道的无明显差异^[5],在亚洲人群中,Arg389Gly的比率也与本研究结果接近^[1]。

β₁ADR分布在心肌细胞胞膜上。Ser49Gly多态性的

基金项目:陕西省自然科学基金(SJ08-ZT11)

作者单位:710032 西安市,第四军医大学西京医院心内科。Tel:13991988636,E-mail:yuanming@fmmu.edu.cn

Gly 等位基因被认为与较慢的心率相关^[6];但在另一项研究当中,原发性高血压患者服用阿替洛尔治疗 12 周,Ser49Gly 多态性似乎与心率和血压无明显相关性^[7]。在 β₁ ADR Ser49Gly 这一基因多态性当中,基因型为 Gly/Gly 的患者其 CTR 明显高于其他基因型(P<0.05),提示这一多态性或许与 CTR 有一定关系。

另一方面,CTR 能够部分说明心脏扩大情况所反映的信息,提示这些单核苷酸基因型是否与高血压病引起的心脏病发生有关。而超声心动图的观测结果能提供更有力的证据,遗憾的是本研究只对部分患者采集了超声数据,无法进行进一步的统计分析。

总之,原发性高血压患者最被关注的是心、脑、肾等靶器官损害,更进一步的研究应致力于原发性高血压病患者并发症及与自主神经系统功能关系的探讨。

【参考文献】

[1] 陈宏毅,骆杰伟,陈慧. 交感神经系统基因与原发
性高血压的关系[J]. 心血管康复医学杂志, 2008, 17
(1):80-83.

[2] Iwai C, Akita H, Kanazawa K, et al. Arg389Gly poly-
morphism of the human beta1-adrenergic receptor in pa-
tients with nonfatal acute myocardial infarction[J].
Am Heart J, 2003, 146(2):106-109.

[3] Shioji K, Kokubo Y, Mannami T, et al. Association

between hypertension and the alpha-adducin, beta 1-
adrenoreceptor, and G-protein beta 3 subunit genes in
the Japanese population; the Suita study[J]. Hyper-
tens Res, 2004, 27(1):31-37.

[4] Devereux R, Alonso D, Lutas E, et al. Echocardio-
graphic assessment of left ventricular hypertrophy;
comparison to necropsy findings[J]. Am J Cardiol,
1986, 57(6):450-458.

[5] Bengtsson K, Melander O, Orho-Melander M, et al.
Polymorphism in the beta 1-adrenergic receptor gene
and hypertension [J]. Circulation, 2001, 104 (2):
187-190.

[6] Ranade K, Jorgenson E, Sheu WH, et al. A polymor-
phism in the beta 1 adrenergic receptor is associated
with resting heart rate[J]. Am J Hum Genet, 2002, 70
(4):935-942.

[7] Karlsson J, Lind L, Hallberg P, et al. Beta 1-adren-
ergic receptor gene polymorphisms and response to
beta 1-adrenergic receptor blockade in patients with es-
sential hypertension[J]. Clin Cardiol, 2004, 27 (6):
347-350.

(收稿日期:2009-02-19; 修回日期:2010-06-24)

(上接第 466 页)

本研究结果发现,CKD 患者肾功能下降与心血管病变密切相关的体重增加,舒张压升高、LDL-C 升高、血磷升高、室间隔增厚独立相关,进一步对性别进行分层研究显示,男性组 Ccr 的下降与 BUN、Cr、血磷、室间隔厚度、左室后壁厚度、左房大小呈负相关关系,与血红蛋白、TC、TG、LDL-C 呈正相关关系,而在女性组则无此相关关系,说明老年 CKD 肾功能不全患者心血管危险因素存在性别差异。对老年 CKD 患者监测和干预体重、舒张压、血磷、室间隔厚度等,将为减少 CKD 患者心血管事件的发生率、死亡率提供更大的益处。Henry 等^[3]等发现,男性 CKD 患者存在明显的左室质量增加和动脉僵硬改变,但在女性患者中未发现相同变化,提示男性患者可能有增加的心血管危险因素。由于本研究的样本较小,需进一步行大样本的研究来分析肾功能不全患者心血管事件危险因素的性别差异。

一般认为,除蛋白尿和高血压外,高脂血症是促进 CKD 进展的第三大重要因素。然而最近的研究发现,CKD 患者中心血管疾病与传统危险因素之间的关系发生了矛盾的现象,呈现相反或 U 型改变,且降脂治疗对透析后患者的心血管终点事件、非致死性心肌梗死和非致死性卒中均无显著影响^[5,6]。本研究结果亦发现 Ccr 与 LDL-C 呈正相关,值得临床工作者注意。

【参考文献】

[1] Wang J, Liu ZC. Chronic renal dysfunction—an inde-

pendent risk factor for development of cardiovascular
disease[J]. Adv Cardiovasc Dis, 2007, 28(6):924-926.

[2] 王海燕. 肾脏病学[M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2008;1884-1888.

[3] Henry RM, Kamp O, Kostense PJ, et al. Mild renal
insufficiency is associated with increased left ventricular
mass in men, but not in women; an arterial stiffness-
related phenomenon—The Hoorn Study [J]. Kidney
Int, 2005, 68(2): 673-679.

[4] 刘新文, 王建安. 早期肾功能不全与心血管疾病相关性[J]. 全科医学临床与教育, 2006, 4 (3): 254-256.

[5] Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between
cholesterol level and mortality in dialysis patients; role of in-
flammation and malnutrition [J]. JAMA, 2004, 291 (4):
451-459.

[6] Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Ro-
suvastatin and cardiovascular events in patients under-
going hemodialysis[J]. N Engl J Med, 2009, 360(14):
1395-1407.

(收稿日期:2009-04-23; 修回日期:2010-02-22)