

· 临床研究 ·

内皮脂肪酶584C/T基因多态性与高血压病相关性研究——299例常州地区汉族人群分析

蔡高军*, 翁伟进, 师干伟, 薛社亮, 杨丽萍, 黄晓凤, 宋艳斌

(江苏大学附属武进医院心内科, 常州 213000)

【摘要】目的 探讨内皮脂肪酶(EL) 584C/T基因多态性与高血压病(EH)的相关性。**方法** 本研究共纳入160名EH患者和139名对照者。EL 584C/T基因型检测采用聚合酶链反应-限制性内切酶片段多态性(PCR-RFLP)方法检测。**结果** EH组CC、CT、TT基因型频率分别为56.3%, 42.5%, 1.1%; 对照组CC、CT、TT基因型频率分别为56.1%, 38.8%, 5.0%。T等位基因频率在两组间分别为22.5%和24.5%。两组间基因型频率和等位基因频率比较, 差异均无统计学意义。Logistic回归显示在矫正传统的EH高危因素后, EL 584C/T多态性仍然与EH之间无相关性。本研究同时表明EL 584C/T多态性与血脂之间无明显相关性。**结论** EL 584C/T基因多态性与常州地区汉族人群EH之间无明显相关性。

【关键词】 高血压; 内皮脂肪酶; 基因; 多态现象, 遗传学

【中图分类号】 R544.1; R345

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000124

Association of endothelial lipase 584C/T polymorphism with essential hypertension: analysis of 299 Han population from Changzhou region

CAI Gao-Jun*, WENG Wei-Jin, SHI Gan-Wei, XUE She-Liang, YANG Li-Ping, HUANG Xiao-Feng, SONG Yan-Bin

(Department of Cardiology, Wujin Hospital Affiliated to Jiangsu University, Changzhou 213000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the association of endothelial lipase (EL) 584C/T polymorphism with essential hypertension (EH). **Methods** The EL 584C/T genotypes were detected using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis in 160 EH patients and 139 sex- and age-matched controls living in Changzhou region. **Results** The frequencies of the CC, CT and TT genotypes were respectively 56.3%, 42.5% and 1.1% in EH group, and 56.1%, 38.8% and 5.0% in control group, respectively. The frequency of T allele was 22.5% and 24.5% in EH and control groups, respectively. There was no significant difference between EH and control groups in genotypic and allelic frequencies. Logistic regression analysis showed that there was no significant correlation between the EL 584C/T gene polymorphism and EH after adjustment of traditional EH risk factors. There was no significant correlation between EL 584C/T genotypes and blood lipids levels. **Conclusion** There is no significant correlation of EL 584C/T polymorphism with Han nationality EH patients in Changzhou region.

【Key words】 hypertension; endothelial lipase; gene; polymorphism, genetic

Corresponding author: CAI Gao-Jun, E-mail: cgj982@126.com

高血压病(essential hypertension, EH)在我国人群知晓率、治疗率和控制率仍较低^[1]。EH的发病受遗传和环境因素共同作用^[2,3]。有研究资料显示单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)可能与EH发病有关^[3]。近来研究表明, 内皮脂肪酶(endothelial lipase,

EL)可能通过裂解高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)及其他多条途径参与动脉粥样硬化和冠心病的发病。EL编码基因定位于18q21.1, 编码产物由483个氨基酸组成, 相对分子质量约55ku^[4]。近来, Shimokawa等^[5]在自发性EH模型中发现主动脉

平滑肌细胞中EL的表达上调。2002年deLemos等^[6]首先发现人群中EL 584C/T基因多态性(Thr111Ile)。研究表明,不同人群该多态性的变异性较大^[7,8]。该多态性可能与我国汉族人群冠心病相关^[9],与白库瑶族人群EH之间存在相关性^[3]。但目前国内未见该多态性与我国汉族人群EH之间关联性的研究。本研究旨在探讨EL 584C/T多态性与常州地区汉族人群EH的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

入选江苏大学附属武进医院2008年8月~2011年1月心内科住院患者, EH患者共160例, 其中男80例, 女80例, 年龄29~78(62.0±10.1)岁, 均符合《2010高血压防治指南》^[1]的诊断标准; 对照组139例, 其中男72例, 女67例, 年龄31~93(57.8±9.8)岁。所有研究对象均行冠状动脉造影检查排除冠心病, 根据患者病史和症状排除脑梗死(部分患者行头颅电子计算机X射线断层扫描技术或磁共振成像检查), 入选患者还排除有肿瘤、感染性疾病及肝肾功能异常者, 均来自常州地区汉族人群。该研究征得所有入选对象知情同意。

1.2 方法

1.2.1 生化指标检测 制定专门表格统一登记入选对象的基本资料, 包括年龄、性别、EH史及服药情况、是否有糖尿病史和吸烟史等。血脂和血糖指标检测采用奥林巴斯AU5400全自动生化分析仪检测分析。

1.2.2 DNA的提取及PCR检测 抽取患者次日清晨静脉血3ml, 以酚-氯仿法提取基因组DNA。采用聚合酶链反应-限制性内切酶片段多态性检测(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)方法检测EL 584C/T基因多态性。具体过程参照文献^[10], 引物由大连宝生物合成。PCR反应体系: 1μl基因组DNA, 1μl引物, 0.25μl TaKaRa Ex Taq DNA聚合酶, 5μl 10×Ex Taq缓冲液, 4μl dNTP混合液。PCR反应条件: 首先94℃预变性5min, 然后94℃变性30s, 56℃退火30s, 72℃延伸30s, 35个循环后72

℃延伸10min。反应产物经限制性内切酶Nde I酶切, 37℃温育过夜。酶切产物经琼脂糖凝胶电泳后, 在紫外灯下分型。选取部分PCR产物送上海生物工程有限公司测序分析。

1.3 统计学处理

数据统计采用SPSS17.0统计软件包分析。计数资料采用直接计数法, 率的比较采用 χ^2 检验; 计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较采用独立样本t检验, 基因多态性与EH的相关性行多因素logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EH组和对照组一般资料比较

与对照组比较, EH组患者年龄偏大, 合并糖尿病患者的比例明显升高, 而且EH组患者甘油三酯(triglycerides, TG)水平明显升高($P < 0.05$; 表1)。

表1 EH组和对照组一般资料比较
Table 1 Comparison of clinical characteristics between EH and control groups

Item	Control group (n = 139)	EH group (n = 160)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	57.8 ± 9.8	62.0 ± 10.1*
Male[n(%)]	72 (51.8)	80 (50.0)
Current smoker[n(%)]	27 (19.4)	34 (21.3)
Diabetes mellitus[n(%)]	7 (5.0)	25 (15.6)*
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.6 ± 1.1	4.6 ± 1.0
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.6 ± 1.1	1.9 ± 1.3*
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.7 ± 0.8	2.7 ± 0.7

EH: essential hypertension; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol. Compared with control group, * $P < 0.05$

2.2 EH组和对照组基因型和等位基因频率比较

对照组基因型频率分布符合Hardy-Weinberg平衡($P > 0.05$), 说明本研究资料具有群体代表性。EH组CC、CT、TT基因型和T等位基因频率分别为56.3%、42.5%、1.1%和22.5%; 对照组CC、CT、TT基因型和C、T等位基因频率分别为56.1%、38.8%、5.0%和24.5%。两组间基因型和等位基因频率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$; 表2)。

表2 EH组和对照组基因型和等位基因频率比较
Table 2 The genotype and allele frequencies of EL 584 C/T gene polymorphism between EH and controls groups [n(%)]

Group	n	CC	CT	TT	C	T
Control	139	78 (56.1)	54 (38.8)	7 (5.0)	210 (75.5)	68 (24.5)
EH	160	90 (56.3)	68 (42.5)	2 (1.1)	248 (77.5)	72 (22.5)

EL: endothelial lipase; EH: essential hypertension

2.3 不同基因型血脂水平及年龄比较

由于TT基因型数量较少,我们将CT+TT基因型视为T等位基因携带者与CC基因型进行比较。由表中数据我们可以看出,无论是总体还是亚组分析,与CC基因型比较,T等位基因携带者血脂水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。女性T等位基因携带者年龄偏大(62.5 ± 9.6 vs 58.8 ± 9.0 , $P < 0.05$;表3)。

2.4 EL 584C/T基因多态性与EH的相关性logistic回归分析

以EH为因变量,性别、年龄、TC、TG、LDL-C、HDL-C和EL 584C/T基因多态性等为自变量,Logistic回归结果显示,EH与年龄、合并糖尿病、高TG有关,与EL 584C/T基因多态性无关(表4)。

3 讨论

2005年,Shimokawa等在小鼠自发性EH模型中发现主动脉平滑肌细胞表达EL上调。EL能降解HDL-C,产生游离脂肪酸等^[11]。Badellino等^[12]研究也表明EL与EH、脂质代谢异常、肥胖和胰岛素抵抗等相关。我国学者杨晓静等^[13]研究表明EH组患者血浆EL水平明显高于对照组,而且EH组内患者EL水平与收缩压、舒张压呈正相关。

目前已发现人类EL基因17个位点的多态性,研究较多的是584C/T位点和-384A/C位点多态性^[14]。2012年,Yin等^[3]研究白库瑶族人群血压与血脂相关基因多态性关系,研究纳入682例对照人群和670例EH患者。该研究发现,EL 584C/T多态性与女性EH之间存在明显相关性;同时研究还发现在EH组内,该多态性与男性收缩压、舒张压之间也存在明显相关性,CT基因型组收缩压、舒张压水平明显高于CC基因型组,而TT基因型组舒张压明显高于CC基因型组。但本课题组前期研究表明,该多态性与苏南地区汉族人群冠心病和血脂水平无明显相关性^[10]。本研究表明,EL 584C/T多态性与常州地区汉族人群EH之间也无明显相关性。logistic回归分析显示,EH与年龄、是否有糖尿病、TG等因素有关,与EL 584C/T无关。本研究与Yin等的研究结论不一致,考虑主要可能与种族不同有关,同时也因为本研究样本量偏小,未按不同EH水平进行亚组分析。虽然EL与血压水平明显相关,但其多态性与EL水平无相关性,这也可能是该多态性与EH无相关性的原因之一^[15]。

综上所述,本研究未发现EL 584C/T多态性与常州地区汉族人群EH之间有明显相关性。但由于本研究样本量较少,有待后续大样本的研究进一步验证。

表3 不同基因型间血脂水平比较
Table 3 Comparison of lipids level and age between different genotypes ($\bar{x} \pm s$)

Item	n	Age(years)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
Total(n = 299)						
CC	168	59.2 ± 9.6	4.5 ± 0.9	1.7 ± 1.3	1.2 ± 0.3	2.6 ± 0.7
CT+TT	131	61.1 ± 10.8	4.7 ± 1.1	1.8 ± 1.2	1.2 ± 0.4	2.7 ± 0.8
EH group(n = 160)						
CC	90	61.2 ± 9.0	4.6 ± 1.0	1.9 ± 1.3	1.2 ± 0.3	2.6 ± 0.7
CT+TT	70	63.1 ± 11.3	4.6 ± 1.0	1.9 ± 1.4	1.2 ± 0.4	2.7 ± 0.7
Control(n = 139)						
CC	78	56.8 ± 9.8	4.5 ± 0.9	1.6 ± 1.3	1.2 ± 0.3	2.7 ± 0.6
CT+TT	61	58.9 ± 9.9	4.7 ± 1.3	1.6 ± 0.9	1.2 ± 0.3	2.7 ± 1.0
Male(n = 152)						
CC	86	59.5 ± 10.2	4.3 ± 0.9	1.7 ± 1.3	1.1 ± 0.3	2.5 ± 0.7
CT+TT	66	59.8 ± 11.9	4.5 ± 1.2	1.9 ± 1.4	1.2 ± 0.4	2.6 ± 0.9
Female(n = 147)						
CC	82	58.8 ± 9.0	4.8 ± 0.9	1.8 ± 1.3	1.2 ± 0.3	2.7 ± 0.7
CT+TT	65	$62.5 \pm 9.6^*$	4.8 ± 1.0	1.6 ± 0.9	1.3 ± 0.3	2.8 ± 0.8

EH: essential hypertension; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol. Compared with CC group, * $P < 0.05$

表4 基因多态性与EH相关性logistic回归分析
Table 4 Logistic analysis of EL 584 C/T polymorphism and EH risk

Risk factor	β i	Sx	χ^2	P	OR	95%CI
Age	0.481	0.240	4.019	0.045	1.618	1.011-2.590
Diabetes mellitus	1.127	0.452	6.230	0.013	3.087	1.274-7.481
TG	0.216	0.110	3.858	0.050	1.241	1.000-1.540

TG: triglycerides

【参考文献】

- [1] Writing group of Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2010 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension[J]. Chin J Cardiol, 2011, 39(7): 579-616. [《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.]
- [2] Yang TT, Zhao YJ. Epidemiological characteristics and related factors of hypertension in rural areas of northern China[J]. Chin Heart J, 2012, 24(5): 658-662. [杨婷婷, 赵玉娟. 北方农村高血压的流行病学特点及相关因素[J]. 心脏杂志, 2012, 24(5): 658-662.]
- [3] Yin RX, Wu JZ, Liu WY, *et al.* Association of several lipid-related gene polymorphisms and blood pressure variation in the Bai Ku Yao population[J]. Am J Hypertens, 2012, 25(8): 927-936.
- [4] Cai GJ, He GP. Endothelial lipase and cardiovascular disease [J]. Chin Heart J, 2011, 23(3): 417-419. [蔡高军, 何国平. 内皮脂肪酶与心血管疾病[J]. 心脏杂志, 2011, 23(3): 417-419.]
- [5] Shimokawa Y, Hirata K, Ishida T, *et al.* Increased expression of endothelial lipase in rat models of hypertension[J]. Cardiovasc Res, 2005, 66(3): 594-600.
- [6] deLemos AS, Wolfe ML, Long CJ, *et al.* Identification of genetic variants in endothelial lipase in persons with elevated high-density lipoprotein cholesterol[J]. Circulation, 2002, 106(11): 1321-1326.
- [7] Paradis ME, Couture P, Bosse Y, *et al.* The T1111 mutation in the EL gene modulates the impact of dietary fat on the HDL profile in women[J]. J Lipid Res, 2003, 44(10): 1902-1908.
- [8] Mank-Seymour AR, Durham KL, Thompson JF, *et al.* Association between single-nucleotide polymorphisms in the endothelial lipase (LIPG) gene and high-density lipoprotein cholesterol levels[J]. Biochim Biophys Acta, 2004, 1636(1): 40-46.
- [9] Tang NP, Wang LS, Yang L, *et al.* Protective effect of an endothelial lipase gene variant on coronary artery disease in a Chinese population[J]. J Lipid Res, 2008, 49(2): 369-375.
- [10] Cai GJ, He GP, Qi CP. Association between endothelial lipase 584C/T gene polymorphism and acute coronary syndrome and lipids[J]. Chin Heart J, 2012, 24(6): 708-711. [蔡高军, 何国平, 戚传平. 内皮脂肪酶 584C/T多态性与急性冠脉综合征相关性研究[J]. 心脏杂志, 2012, 24(6): 708-711.]
- [11] Yasuda T, Hirata K, Ishida T, *et al.* Endothelial lipase is increased by inflammation and promotes LDL uptake in macrophages[J]. J Atheroscler Thromb, 2007, 14(4): 192-201.
- [12] Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, *et al.* Endothelial lipase concentrations are increased in metabolic syndrome and associated with coronary atherosclerosis[J]. Plos Med, 2006, 3(2): e22.
- [13] Yang XJ, Bian YF, Cheng LY, *et al.* Research on relation between endothelial lipase and hypertension[J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2008, 6(6): 671-673. [杨晓静, 边云飞, 成丽英, 等. 内皮脂肪酶与原发性高血压的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(6): 671-673.]
- [14] Cai GJ, He GP, Qi CP. Association of endothelial lipase-384A/C gene polymorphism with acute coronary syndrome and blood lipids in Chinese elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2012, 11(11): 821-824. [蔡高军, 何国平, 戚传平. 内皮脂肪酶启动子-384A/C多态性与老年急性冠脉综合征及血脂的相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(11): 821-824.]
- [15] Cai GJ, He GP, Weng WJ, *et al.* EL 584C/T gene polymorphism and acute myocardial infarction[J]. J Clin Cardiol(China), 2013, 29(11): 864-867. [蔡高军, 何国平, 翁伟进, 等. 内皮脂肪酶基因584C/T多态性及其血清水平与急性心肌梗死的相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2013, 29(11): 864-867.]

(编辑: 李菁竹)