

CYP17A1 基因多态性与原发性高血压的相关性研究

刁晓艳¹, 何燕²

(贵州医科大学, 1. 心血管科; 2. 分子生物学教研室, 贵州 贵阳, 550025)

摘要: **目的** 探讨 CYP17A1 基因 rs11191548 位点多态性与原发性高血压关系。**方法** 选取原发性高血压患者 143 例和健康体检者 199 例。应用 TaqMan 探针分析 CYP17A1 基因 rs11191548 位点多态性的基因型, 并探讨其相关性, 采用逐步 Logistic 回归分析, 分析获得性因素对高血压的影响。**结果** 经 χ^2 检验, 2 组间基因型分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 2 组间等位基因频率分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。TT 和 CT 基因型较 CC 基因型对于患病具有较高风险, CC 基因型的个体患高血压的风险分别是携带 TT 基因型的 0.370 倍, 携带 T 等位基因的个体患高血压的风险是携带 C 等位基因的 1.776 倍。获得性因素中, 空腹血糖、甘油三酯及年龄较高的人群具有更高的患病风险。**结论** CYP17A1 基因 rs11191548 多态性与原发性高血压发病可能相关, 其中 TT 基因型及 T 等位基因的个体患高血压的风险升高, 获得性因素对高血压的发病有显著影响。

关键词: 原发性高血压; CYP17A1; 基因多态性; 获得性因素

中图分类号: R 544.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2017)13-008-04 **DOI:** 10.7619/jcmp.201713003

Association between CYP17A1 gene polymorphism and essential hypertension

DIAO Xiaoyan¹, HE Yan²

(1. Cardiovascular Department; 2. Department of Molecular Biology, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550025)

ABSTRACT: Objective To investigate the relationship between rs11191548 gene locus polymorphism in CYP17A1 gene and essential hypertension. **Methods** A total of 143 patients with essential hypertension and 199 healthy subjects were selected. TaqMan probe was used to analyze the genotype of rs11191548 gene locus in CYP17A1 gene and their correlation was analyzed. Stepwise Logistic regression analysis was used to analyze the influence of acquired factors on hypertension. **Results** There was significant difference in genotype distribution and allele frequency distribution between the two groups ($P < 0.05$). TT and CT genotype had higher risk for diseases compared with CC genotype, the CC genotype of the risk of hypertension was 0.370 times with the TT genotype, and individuals carrying the T allele were 1.776 times the risk of hypertension with C allele. Fasting blood glucose, triglycerides, and older people were more likely to have a higher risk of hypertension. **Conclusion** The rs11191548 polymorphism of CYP17A1 gene may be associated with the pathogenesis of essential hypertension, and the individuals with TT genotype and T allele may be at increased risk of developing hypertension. Acquired factors have a significant impact on the incidence of hypertension.

KEY WORDS: essential hypertension; CYP17A1; gene polymorphism; acquired factors

高血压是指以体循环动脉血压增高为主要特征, 并可伴有心、脑、肾等器官的功能或器质性损害的临床综合征。原发性高血压(EH)是由遗传因素与环境因素相互作用所致的复杂性疾病^[1]。近年来, 临床上对细胞色素 p450c17alpha 蛋白(CYP17A1 基因)多态性与 EH 发病的相关性研究较为重视^[2-6]。本研究探讨贵阳市部分汉族人

群 CYP17A1 基因多态性与 EH 发病的相关性, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 3 月—2015 年 3 月在本院心内科门诊及心内科住院部就诊的原发性高血压

(EH)患者 143 例,设为高血压组,其中男 69 例,女 74 例,平均年龄(59.41 ± 11.88)岁。EH 患者血压诊断标准参照中国高血压基层管理指南(2014 年修订版)中的相关标准。排除标准:继发性高血压患者;合并瓣膜疾病、心肌病患者;合并肝、肾衰竭患者;孕妇、哺乳期妇女;有精神疾病史或滥用药物者等。另选择本院门诊的健康体检者 199 例为对照组,其中男 87 例,女 112 例,平均年龄(54.95 ± 11.06)岁。患者均无高血压家族史,无各类心血管、脑血管、肾、内分泌等方面疾病。2 组患者性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组均为贵州籍汉族人,且互相均无血缘关系。

1.2 方法

① 抽取患者清晨空腹静脉血,检测血脂指标(包括甘油三酯、总胆固醇)、血糖和尿酸。② 采用国际标准化方法测量身高、体质量。计算体质量指数(BMI), $BMI = \text{体质量}/\text{身高}^2$ (kg/m^2)。③ 基因分型:按经典常规法(酚-氯仿法)抽提白细胞 DNA,溶于 TE;紫外吸收法定量后标化为 $30 \text{ ng}/\mu\text{L}$, $-40 \text{ }^\circ\text{C}$ 备用。应用 TaqMan 实时荧光定量 PCR 技术对 CYP17A1 基因 rs11191548 位点进行基因分型。PCR 反应为 $10 \mu\text{L}$ 体系:DNA (浓度为 $30 \text{ ng}/\mu\text{L}$) $1.5 \mu\text{L}$, 通用 TaqMan PCR Master Mix $5 \mu\text{L}$, 双蒸水 $3.25 \mu\text{L}$, $20 \times$ 基因分型探针及引物 $0.25 \mu\text{L}$ 。其中 TaqMan PCR Master Mix、基因分型探针及引物均购自美国 ABI 公司,探针分别用 FAM、VIC 染料标记。反应条件为: $95 \text{ }^\circ\text{C}$ 10 min 活化 AmpliTaq 金牌酶后, $95 \text{ }^\circ\text{C}$ 15 s , $60 \text{ }^\circ\text{C}$ 1 min 20 s , 共 55 个循环。仪器采用美国 ABI 公司生产的 Step one Plus PCR 仪,读取 FAM/VIC 荧光判断基因分析结果。FAM 荧光探针识别 T 等位基因, VIC 荧光探针识别 C 等位基因。每块 96 孔板设 3 孔阴性对照,并随机抽取 5% 样本复测,一致性为 100%。

1.3 统计学处理

本研究数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差表示,采用 t 检验和单因素方差分析。各组的基因型和等位基因频率采用直接计数法,Hardy-Weinberg 平衡吻合度检验基因型分布,采用 χ^2 检验的方法,组间基因型和等位基因频率的比较采用 χ^2 检验或确切概率法检验。高血压的危险因素采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组一般资料及临床生化指标比较

2 组性别、尿酸、胆固醇、体质量指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),EH 组年龄、血糖、甘油三酯与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 高血压组和对照组临床生化指标比较

组别	高血压组($n=143$)	对照组($n=199$)
男/女	69/74	87/112
年龄/岁	$59.41 \pm 11.88^*$	54.95 ± 11.06
尿酸/ $(\mu\text{mol}/\text{L})$	371.96 ± 101.52	357.30 ± 84.86
空腹血糖/ (mmol/L)	$5.92 \pm 2.02^*$	5.08 ± 1.24
胆固醇/ (mmol/L)	5.34 ± 1.82	5.43 ± 0.94
甘油三酯/ (mmol/L)	$2.71 \pm 3.36^*$	1.91 ± 1.27
体质量指数/ (kg/m^2)	24.44 ± 3.32	23.55 ± 3.03

与对照组相比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 高血压组与对照组 CYP17A1 基因 rs11191548 位点基因型分布的 H-W 平衡检验

实验结果显示,经 χ^2 检验,2 组的基因型频率均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡($P > 0.05$)。

2.3 高血压组及对照组的基因型和等位基因频率分布

经 χ^2 检验,2 组基因型分布差异有统计学意义($P < 0.05$),2 组等位基因频率分布差异有统计学意义($P < 0.05$),而各组中不同性别者差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 高血压组与对照组 CYP17A1 基因型和等位基因频率比较

组别	TT	CT/CC	T	C
EH 组	94*	41/ 8*	229*	57*
对照组	100	76/23	276	122

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 CYP17A1 基因 rs11191548 多态性与原发性高血压的风险分析

对 rs11191548 进行单因素 Logistic 回归分析结果显示,携带 rs11191548 基因 CT 基因型和 CC 基因型的个体患高血压的风险分别是携带 TT 基因型的 0.574 及 0.370 倍,携带 T 等位基因的个体患高血压的风险是携带 C 等位基因的 1.776 倍。见表 3。

2.5 多因素分析

以是否患高血压为因变量,性别、年龄、空腹血糖、尿酸、甘油三酯、胆固醇、体质量指数、rs11191548 基因型为自变量,进行非条件 Logistic 回归分析,结果显示年龄、空腹血糖、甘油三酯是

高血压发病的危险因素,见表 4。

表 3 CYP17A1 基因多态性与高血压的风险分析

基因型等位基因	高血压组(n = 143)	对照组(n = 199)	χ^2	P	OR	95% CI for OR
TT	94	100	-	-	1.000	-
CT	41	76	5.343	0.021	0.574	0.358 ~ 0.921
CC	8	23	5.532	0.019	0.370	0.158 ~ 0.868
C	57	122	-	-	1.000	-
T	229	276	9.904	0.002	1.776	1.239 ~ 2.545

表 4 贵州省汉族原发性高血压危险因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	偏回归系数	标准误	Wald	P	OR	95% CI for OR	
						下限	上限
年龄	0.027	0.011	6.483	0.011	1.027	1.006	1.049
基因型	-	-	6.733	0.035	-	-	-
CT/TT	-0.416	0.254	2.670	0.102	0.660	0.401	1.086
CC/TT	-1.082	0.473	5.228	0.022	0.339	0.134	0.857
空腹血糖	0.400	0.125	10.215	0.001	1.491	1.167	1.905
甘油三酯	0.170	0.075	5.135	0.023	1.186	1.023	1.374

3 讨论

CYP17A1 基因编码细胞色素 P450c17alpha 蛋白,影响类固醇 17alpha-羟化酶和 17, 20 裂解酶活性,在类固醇的生存途径的调控中起着重要的作用。CYP17A1 在肾上腺及性腺表达量较多,其 rs11191548 位点的突变可导致 17alpha-羟化酶/17, 20 裂解酶缺陷症,从而损害肾上腺和性腺中类固醇激素的合成。当这两种酶的活性同时缺乏时,此时孕烯醇酮向盐皮质激素方向转化,血中的 11-去氧皮质酮、皮质酮、醛固酮的水平升高,而血中皮质醇、性激素水平降低,17 α 羟类固醇激素水平极低,促性腺激素及促肾上腺皮质激素代偿性的呈高分分泌状态,因而刺激肾上腺皮质增生和 17-脱氧类固醇前体如孕酮、孕烯醇酮、脱氧皮质酮、皮质酮等发挥盐皮质激素功能,引起水钠潴留,血压增高^[7]。

近年来,很多研究致力于 rs11191548 与高血压相关性,但是结论有所争议,Newton-Cheh^[2] 在欧洲家系及印度-亚洲家系的样本进行研究认为位于 10q24.3 的 CYP17A1 基因的 rs11191548 与收缩压(SBP)相关。Hong 等^[3] 选择了 7551 例韩国人,研究发现 CYP17A1 基因 rs11191548 位点携带 C 最小等位基因能显著降低 SBP、舒张压(DBP)及高血压的患病风险。而 Li 等^[5] 选取了 2111 例上海地区汉族人群进行研究表明,CYP17A1 基因 rs11191548 位点携带 C 最小等位基

因的能增加高血压的患病风险。Lin^[6] 与先前的欧洲人群和中国汉族人群不同,在畚族人群中未发现 rs11191548 突变与高血压有显著的相关性。

本研究结果显示,rs11191548 基因型与等位基因频率在贵州省汉族的 EH 组和对照组中差异有统计学意义,CT 基因型和 CC 基因型的个体患高血压的风险分别是携带 TT 基因型的 0.574 及 0.370 倍,携带 T 等位基因的个体患高血压的风险是携带 C 等位基因的 1.776 倍。这可能提示 CYP17A1 基因 rs11191548 位点上 T 等位基因与高血压的发病相关。本研究对 EH 组和对照组的一般情况及相关生化结果等进行多元回归分析,结果显示年龄、空腹血糖、甘油三酯是高血压发病的危险因素,此时基因多态性的影响就被排除在外了,这也提示原发性高血压的发病是多因素的,环境及获得性因素对高血压发病的影响有可能比基因还大,在高血压的一级预防中要重视体质量、血糖、血脂的控制。

参考文献

- [1] John H, Andrew S. Genome-wide association studies and human disease [J]. N Engl J Med, 2009, 360(10): 1759 - 1768.
- [2] Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure [J]. Nat Genet, 2009, 41(6): 666 - 676.
- [3] Hong K W, Jin H S, Lim J E, et al. Recapitulation of two genome-wide association studies on blood pressure and essential hypertension in the Korean population [J]. J Hum Genet,

- 2010, 55(6): 336 - 341.
- [4] Liu C, Li Hx, Qi Q B, et al. Common variants in or near FGF5, CYP17A1 and MTHFR gene are associated with blood pressure and hypertension in Chinese Hans[J]. J Hypertension, 2011, 29(1): 70 - 75.
- [5] Xiaomu Li, Yan Ling. Common Polymorphism rs11191548 Near the CYP17A1 Gene Is Associated With Hypertension and Systolic Blood Pressure in the Han Chinese Population[J]. American Journal of Hypertension, 2013, 26(4): 465 - 472.
- [6] Lin Y H, Lai X L, Chen B, et al. Genetic variations in CYP17A1, CACNB2 and PLEKHA7 are associated with blood pressure and/or hypertension in She ethnic minority of china [J]. Atherosclerosis, 2011, 219(2): 709 - 714.
- [7] 许睿玮, 严卫丽. 原发性高血压全基因组关联研究进展[J]. 遗传, 2012, 34(7): 793 - 809.
- [8] 田国平, 罗剑, 程红, 等. 原发性高血压伴肥胖患者血浆 RAAS 激素水平和 CYP11B2 - 344C/T 基因多态性的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(11): 2038 - 2042.
- [9] Bellili N M, Foucan L, Fumeron F, et al. Associations of the -344 T>C and the 3097 G > A polymorphisms of CYP11B2 gene with hypertension, type 2 diabetes and metabolic syndrome in a French population[J]. Am J Hypertens, 2010, 23: 660 - 667.
- [10] Davies E, Holloway C D, Ingram M C, et al. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2[J]. Hypertension, 1999, 33: 703 - 707.
- [11] 吴锡桂, 武阳丰, 周北凡, 等. 中国十组人群高血压发病率及其影响因素[J]. 中华医学杂志, 1996, 76(1): 24 - 29.
- [12] 邱方园, 王永宁, 刘贺荣, 等. 宁夏回汉族 HSP70 家族基因多态性与原发性高血压的关联研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(12): 1396 - 1399.
- [13] 熊丽丽, 杜万红. 原发性高血压危险因素研究进展[J]. 临床军医杂志, 2011, 39(1): 174 - 177.
- [14] 李瑞芳, 孙建娅, 张萍, 等. 高温工人 HSP70 基因多态性与高血压易感性[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(5): 597 - 600.
- [15] Li J X, Tang B P, Sun H P, et al. Interacting contribution of the five polymorphisms in three genes of Hsp70 family to essential hypertension in Uygur ethnicity[J]. Cell Stress Chaperones, 2009, 14(4): 355 - 362.
- [16] 胡大春, 赵晓丽, 邵剑春, 等. 云南汉族高血压病 6 个候选基因相互作用研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2010, 2(5): 314 - 322.
- [17] Liu K, Liu Y, Liu J, et al. α -adducin Gly460Trp polymorphism and essential hypertension risk in Chinese: a meta-analysis[J]. Hypertens Res, 2011, 34: 389 - 399.
- [18] 姜秀波, 张东峰, 姜文洁, 等. 血管紧张素转换酶 2 基因 G8790A 多态性与原发性高血压的关系研究[J]. 中国全科医学, 2010, 13(29): 3274 - 3277.
- [19] Stoll M, Kwitek-Black AE, Cowley AW. New target regions for human hypertension via comparative genomics[J]. Genome Res, 2000, 10(4): 473 - 482.
- [20] 张曹进, 单志新, 陈富荣, 等. ACE2 基因多态性与原发性高血压的关系[J]. 岭南心血管病杂志, 2007, 13(2): 88 - 92.
- [21] 杨月明, 和姬苓. 血管紧张素原基因多态性与我国高血压和脑卒中的关系[J]. 中国全科医学, 2008, 11(2): 262 - 262.
- [22] 张彦, 杨尚磊, 唐媛, 等. 17 α -羟化酶缺陷症患者 CYP12A1 基因多态性分析 1 例[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(4): 395 - 397.

(上接第 7 面)

苏合香以及冰片能改善心率, 缓解冠状动脉痉挛的药理作用; 人参能降低氧自由基、抑制平滑肌。藿香保心丸不仅能够扩张冠状动脉, 降低心绞痛发作频率, 还能够促进治疗性血管的形成, 保护血管。

本研究结果显示, 藿香保心丸组持续 ST 段抬高 >0.2 mV 患者比例以及心因性死亡等心血管事件发生率显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血清肌酸激酶、乳酸脱氢酶、脑钠尿肽以及肌钙蛋白 T 水平显著低于治疗前, 且试验组治疗后上述指标水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 左心室射血分数水平显著高于治疗前, 且试验组治疗后水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。对照组与治疗组不良反应发生率相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。说明老年急性 ST 段抬高型心肌梗死冠脉介入术后服用藿香保心丸的临床疗效显著, 安全性较高。

万方数据

参考文献

- [1] 宋贵峰, 邵芳, 于雅维, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗 102 例[J]. 中国实用医刊, 2013, 40(1): 118 - 119.
- [2] 马路, 杨晔. 《2013 年美国急性 ST 段抬高型心肌梗死的处理指南》解读[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(8): 891 - 894.
- [3] 孙全林, 孙冬梅. 经皮冠状动脉介入治疗术后早期胸痛的评估及护理[J]. 局解手术学杂志, 2012, 21(1): 68 - 68.
- [4] 急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓治疗中国专家共识组. 急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓治疗的中国专家共识 (修订版)[J]. 中华内科杂志, 2008, 47, 2(2): 170 - 174.
- [5] 张克义. 临床药物不良反应大典[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2001: 45 - 46.
- [6] 郑付春, 黄展勤, 石刚刚. 钙拮抗剂对缺氧/复氧心肌细胞早期生长反应基因的作用及抗损伤的研究[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(6): 777 - 781.
- [7] 陈建华, 徐勇, 郑晓丰, 等. 心肌肌钙蛋白 T 检测在急性心肌梗死溶栓治疗中的临床应用[J]. 实验与检验医学, 2007, 25(5): 465 - 466.