

北方汉族人群醛固酮合成酶基因多态性与高血压的关系

牛文全¹, 王建炳², 李素洁³, 周文郁¹, 赵景波², 邱长春¹

¹中国医学科学院 北京协和医学院 基础医学研究所医学分子生物学国家重点实验室, 北京 100005

²哈尔滨医科大学公共卫生学院流行病学教研室, 哈尔滨 150086

³黑龙江省电力医院体检科, 哈尔滨 150081

通信作者: 赵景波 电子邮件: zhaojb168@sina.com; 邱长春 电话: 010-65296429, 电子邮件: qiucc712@ibms.pumc.edu.cn

摘要:目的 探讨北方汉族人群醛固酮合成酶基因 (*CYP11B2*) 启动子区 C-344T 和第三外显子 K173R 多态性位点与原发性高血压的关系。方法 在哈尔滨报社人群中分别选取 182 例原发性高血压患者和 189 例正常对照者进行病例-对照研究, 采用多聚酶链式反应/限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 及直接测序技术检测 C-344T 和 K173R 的基因型。结果 各位点基因型分布在男性和女性组中均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。C-344T 位点的基因型和等位基因频率以及 K173R 的等位基因频率在整个群体和按性别分组后亚群体的分布在高血压组和对照组间差异均没有显著性 ($P \geq 0.05$)。而 K173R 位点的基因型频率在整个群体中具有边缘统计学意义 ($P = 0.0500$), 且在女性组中更为明显 ($P = 0.0038$), 并以显性方式遗传, 这种遗传方式在对混杂因素进行校正后更加明显。同时 K173R 与女性的收缩压显著相关。结论 在北方汉族人群中, *CYP11B2* K173R 多态性位点与女性高血压的易感相关联。

关键词: 原发性高血压; 醛固酮合成酶基因; 基因多态性

中图分类号: Q75 文献标识码: A 文章编号: 1000-503X(2007)03-0329-07

Relationship between Aldosterone Synthase Gene (*CYP11B2*) Polymorphisms and Essential Hypertension in a Northern Chinese Han Population

NIU Wen-quan¹, WANG Jian-bing², LI Su-jie³, ZHOU Wen-yu¹, ZHAO Jing-bo², QIU Chang-chun¹

¹National Laboratory of Medical Molecular Biology, Institute of Basic Medical Sciences, CAMS and PUMC, Beijing 100005, China

²Department of Epidemiology in Public Health, Harbin Medical University, Harbin 150086, China

³Department of Physical Examination, Heilongjiang Power Hospital, Harbin 150081, China

Corresponding author: ZHAO Jing-bo E-mail: zhaojb168@sina.com;

QIU Chang-chun Tel: 010-65296429, E-mail: qiucc712@ibms.pumc.edu.cn

ABSTRACT : Objective To explore the relationship between genetic polymorphisms of C-344T in the promoter region and K173R in the exon 3 of aldosterone synthase gene (*CYP11B2*) and the incidence of essential hypertension in a northern Chinese Han population. **Methods** We conducted a case-control study including 182 hypertensive patients and 189 healthy controls in Harbin newspaper office and assayed the genotypes of C-344T and K173R using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and direct sequencing technology. **Results** The distributions of C-344T and K173R genotype frequencies in men and women were in accordance with the Hardy-Weinberg equilibrium. The differences of C-344T allele and

genotype as well as K173R allele frequency distributions between hypertensive patients and healthy controls were not statistically significant in men and women and pooled population ($P \geq 0.05$). The difference of K173R genotype frequency distribution reached borderline significance ($P = 0.0500$) and was more pronounced in women ($P = 0.0038$) according to the dominant mode of inheritance. Moreover, the magnitude of this mode of inheritance was more remarkable after the confounding factors were adjusted. K173R statistically correlated with the systolic hypertension in women. **Conclusion** The *CYP11B2* K173R polymorphism correlates with the susceptibility of essential hypertension in the northern Chinese Han population.

Key words : essential hypertension ; aldosterone synthase gene ; polymorphism

Acta Acad Med Sin , 2007 29(3) 329-335

原发性高血压是一种严重威胁人类生活质量的多发病、常见病,也是导致心、脑血管病和慢性肾病的主要独立危险因素^[1]。目前研究普遍认为高血压是由遗传与环境因素共同作用的结果^[2]。流行病学调查表明,至少30%~50%的高血压患者发病可能存在确定的遗传背景^[3]。因此,研究疾病易感基因是解读高血压发病遗传机制的主要研究策略。肾素-血管紧张素-醛固酮系统在调节血压以及维持体液电解质平衡中起着极其重要的作用,作为高血压的候选基因备受关注^[4]。本研究以直接参与维持体液电解质平衡的醛固酮合成酶基因(*CYP11B2*)为候选基因,探讨其基因多态性位点C-344T和K173R在北方汉族人群中对原发性高血压发病的影响,以期为进一步深入研究高血压的病因学及其防治提供理论依据。

对象和方法

对象 以371名哈尔滨市报社工作人员为研究对象,其中原发性高血压患者182例(男127例,女55例)。根据1999年WHO/ISH制定的高血压诊断标准,入选标准为:(1)患者之间无血缘关系;(2)发病年龄在25~60岁之间;(3)收缩压 ≥ 140 mmHg(18.7 kPa)或舒张压 ≥ 90 mmHg(12.0 kPa);(4)根据生化和临床检验排除继发性高血压、糖尿病和肝、肾病。同时,按年龄、性别和地区匹配的原则,选择无血缘关系的正常血压对照者189例(男113例,女76例);收缩压 < 135 mmHg和舒张压 < 85 mmHg;且无高血压、糖尿病病史及其家族史。

测量方法 采用毫米汞柱台式血压仪测量血压,收缩压以Korotkoff第1音为准,舒张压以Korotkoff第5音为准。每位研究对象测量静坐半小时后的坐

位右臂血压,在不同时间测量3次,以3次测量的平均值作为被测对象的血压值。用标准化方法测量身高、体重、腰围和臀围。体重指数(BMI)=体重/身高²(kg/m²),腰臀围比(WHR)=腰围(cm)/臀围(cm)。吸烟和饮酒的定义标准:平均每日吸烟1支或1支以上,并连续吸1年及以上者为吸烟;平均每日饮白酒1两或1两以上,并连续饮1年及以上者为饮酒。

样本收集 每位研究对象抽取空腹静脉血5 ml于10 ml(含1 ml 2% EDTA-Na₂)抗凝管中,现场分离血浆,取上层血浆于低温保存,以测定电解质浓度及其他生化指标,下层血细胞(包括红细胞和白细胞)冰冻在-20℃冰箱,用于基因组DNA的提取。

基因组DNA提取 采用经典的酚-氯仿抽提法,根据红、白细胞渗透脆性不同的特点,用低渗法去除红细胞,然后在蛋白酶K及SDS的作用下37℃消化过夜,等体积酚-氯仿抽提去除蛋白,最后乙醇沉淀析出基因组DNA,溶于TE(10 mmol/L Tris-HCl, 1 mmol/L EDTA, pH 8.0)缓冲液中,4℃保存,紫外分光光度法测定基因组DNA样品的纯度,OD260/OD280比值在1.7~1.8之间。

基因型鉴定 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)和琼脂糖凝胶电泳的方法鉴定*CYP11B2*基因C-344T和K173R基因型。PCR扩增反应采用PTC-100 PCR扩增仪(型号:MA 02172,美国BIO-RAD公司),反应体系为25 μl。PCR扩增反应引物,循环参数,扩增片段长度,酶以及酶切条件见表1。PCR扩增条件:C-344T:94℃ 5 min;94℃ 60 s,62℃ 60 s,72℃ 90 s,35个循环;72℃ 10 min。K173R:94℃ 5 min;94℃ 60 s,66℃ 60 s,72℃ 60 s,35个循环;72℃ 7 min。

表 1 PCR 扩增反应的引物序列及其酶切反应的条件

Table 1 Primer sequences of PCR and the conditions of restriction digest

基因和位点 Gene and locus	扩增引物序列 Primer sequences (5'→3')	PCR 产物长度 (bp) The length of PCR products (bp)	限制性内切酶 Restriction enzyme	琼脂糖凝胶电泳 Agarose gels	酶切片段长度 (bp) The length of digested products (bp)
<i>CYP11B2</i> C-344T	F : CAGGAGGAGACCCCATGTGAC R : CCTCCACCCGTTCAGCCC	538	<i>Hae</i> Ⅲ	2. 5%	T : 273 + 137 C : 203 + 137
<i>CYP11B2</i> K173R	F : AGGCAGCTTCTACCAGGGCCCCAGTCACTC R : CCCCTCCCGTGCAAATCTCATCCCTTA	1286	<i>Bsu</i> 36 Ⅰ	1. 5%	K : 1286 R : 1037 + 249

F 和 R 分别表示正向和反向引物

F and R denote the sense and antisense primers , respectively

PCR 产物序列分析 分别从高血压组和对照组中随机选取 20 个样本进行直接测序 (由北京华大中生科技发展有限公司完成) , 结果表明酶切方法鉴定的基因型与测序鉴定的基因型的符合率达 100% 。

统计学处理 数据处理和分析采用 SAS 9. 1. 3 (Institute Inc. , Cary , NC , USA) 统计学分析软件和 2 LD 程序 ([http : //www.Iop.kcl.ac.uk/Iop/Departments/PsychMed/GepiBst/software.shtml](http://www.Iop.kcl.ac.uk/Iop/Departments/PsychMed/GepiBst/software.shtml)) 。等位基因和基因型频率的估计采用基因记数方法。Hardy-Weinberg 平衡用 χ^2 检验。连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示。对两组或多组间均数的比较采用独立样本 *t* 检验以及单因数方差分析。采用 χ^2 检验法估计每个多态性位点与原发性高血压之间的关联性以及列联表构成比的差异是否有统计学意义。应用 Logistic 回归分析基因型和血压水平之间的关联 , 并且用 95% 可信区间 (CI) 和相对危险度 (OR) 表示。运用 2LD 程序分别计算两个多

态性位点间的配对连锁不平衡常数 (D') 。所有的统计学检验以双侧概率 *P* < 0. 05 表示有统计学意义。

结 果

调查及测量资料比较 在男性组和女性组中 , 对照组的年龄明显高于高血压组 (*P* < 0. 05) , 血糖水平在两组间差异没有显著性 (*P* ≥ 0. 05) 。男性高血压组的 BMI、WHR、收缩压和舒张压水平均显著高于男性对照组 (*P* 均 < 0. 001) ; 男性对照组的年龄和脉压差水平显著高于男性高血压组 (*P* 均 < 0. 001) ; 吸烟和饮酒的比例在男性高血压和对照组间差异没有显著性。女性高血压组的 BMI、收缩压、舒张压和饮酒比例明显高于正常对照组 (*P* 均 < 0. 001) , 而 WHR、脉压差和吸烟的比例在两组间差异没有显著性 (表 2) 。

表 2 高血压组和对照组临床指标比较及其与性别的关系

Table 2 Comparison of clinical indexes between essential hypertensives and normotensives upon stratification for gender

指标 Characteristics	男性 Males		女性 Females	
	EHTs	NTs	EHTs	NTs
<i>n</i>	127	113	55	76
年龄 (岁) Age (years)	46. 84 ± 9. 63 *	59. 41 ± 10. 83	47. 33 ± 8. 03 *	51. 61 ± 7. 92
BMI (kg/m ²)	26. 73 ± 4. 14 *	22. 02 ± 2. 96	25. 16 ± 2. 78 *	22. 79 ± 3. 66
WHR (cm/cm)	0. 91 ± 0. 05 *	0. 85 ± 0. 05	0. 84 ± 0. 05	0. 83 ± 0. 05
SBP (mm Hg)	144. 60 ± 15. 02 *	119. 07 ± 9. 77	147. 33 ± 16. 60 *	113. 09 ± 11. 36
DBP (mm Hg)	95. 35 ± 8. 01 *	74. 81 ± 6. 75	89. 07 ± 8. 07 *	70. 93 ± 8. 05
PP (mmHg)	51. 24 ± 13. 60 *	58. 25 ± 16. 14	44. 07 ± 7. 26	42. 97 ± 8. 85
吸烟 Smoking (%)	40. 16	38. 94	3. 64	3. 95
饮酒 Drinking (%)	58. 27	59. 29	34. 55 *	2. 63
血糖 Glucose (mmol/L)	5. 36 ± 1. 01	5. 32 ± 0. 37	5. 35 ± 1. 07	5. 28 ± 0. 40

EHTs : 原发性高血压 ; NTs : 正常对照 ; BMI : 标准体重指数 ; WHR : 腰臀比 ; SBP 收缩压 ; DBP : 舒张压 ; PP : 脉压差 ; 与正常对照组相比 , * *P* < 0. 001

EHTs : essential hypertensives ; NTs : normotensives ; BMI : body mass index ; WHR : waist-hip ratio ; SBP : systolic blood pressure ; DBP : diastolic blood pressure ; PP : pulse pressure ; * *P* < 0. 001 compared with NTs

Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验 *CYP11B2* 基因 C-344T 和 K173R 位点的各基因型频率在男性组

和女性组中的分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律 (C-344T 位点 : 男性组 *P* = 0. 9829 ; 女性组 *P* =

0.9081 ;K173R 位点：男性组 $P=0.8462$;女性组 $P=0.1804$) ,说明所选择的样本具有群体代表性。

基因型和等位基因频率分布以及各组间的连锁程度比较 *CYP11B2* C-344T 位点的基因型和等位基因频率分布与 K173R 位点的等位基因频率分布,无论对整个群体还是按照性别分组的亚群体,在高血压组和对照组间差异均没有显著性 ($P\geqslant 0.05$)。而 *CYP11B2* K173R 位点的基因型频率分布,在整个群

体中具有边缘统计学意义 ($P=0.0500$) ,且这种统计学差异在女性组中更为明显 ($P=0.0038$) ,而在男性组中的差异没有统计学意义 ($P=0.6443$) (表 3)。这两个位点的连锁不平衡程度计算结果显示,在高血压组与对照组以及按照性别分组的亚群体中均是中度连锁 ($0.59\sim 0.75$) ,并且高血压组 ($0.74\sim 0.75$) 的连锁程度强于正常对照组 ($0.59\sim 0.61$)。

表 3 *CYP11B2* 基因 C-344T 和 K173R 多态性位点的基因型和等位基因频率分布
Table 3 Distributions of genotype and allele of C-344T and K173R polymorphisms of CYP11B2 gene

<i>CYP11B2</i> 基因型和等位基因 Genotype and Allele	总计 Total		男性 Males		女性 Females	
	EHTs <i>n</i> (%)	NTs <i>n</i> (%)	EHTs <i>n</i> (%)	NTs <i>n</i> (%)	EHTs <i>n</i> (%)	NTs <i>n</i> (%)
基因型 Genotype C-344T	<i>n</i> = 182	<i>n</i> = 189	<i>n</i> = 127	<i>n</i> = 113	<i>n</i> = 55	<i>n</i> = 76
CC	21 (11. 54)	16 (1074)	13 (10. 24)	11 (9. 73)	8 (14. 55)	5 (6. 58)
CT	84 (46. 15)	84 (56. 38)	62 (48. 82)	47 (41. 59)	22 (40. 00)	37 (48. 68)
TT	77 (42. 31)	89 (32. 89)	52 (40. 94)	55 (48. 67)	25 (45. 45)	34 (44. 74)
	$\chi^2=1.41$	$P=0.4937$	$\chi^2=1.50$	$P=0.4716$	$\chi^2=2.58$	$P=0.2755$
等位基因 Allele						
C	126 (34. 62)	116 (30. 69)	88 (34. 66)	69 (30. 53)	38 (34. 55)	47 (30. 92)
T	238 (65. 38)	262 (69. 31)	166 (65. 34)	157 (69. 47)	72 (65. 45)	105 (69. 08)
	$\chi^2=1.30$	$P=0.2539$	$\chi^2=0.92$	$P=0.3375$	$\chi^2=0.38$	$P=0.5363$
基因型 Genotype K173R	<i>n</i> = 182	<i>n</i> = 189	<i>n</i> = 127	<i>n</i> = 113	<i>n</i> = 55	<i>n</i> = 76
KK	81 (44. 51)	77 (40. 74)	51 (40. 16)	48 (42. 48)	30 (54. 55)	29 (38. 16)
KR	77 (42. 31)	99 (52. 38)	60 (47. 24)	55 (48. 67)	17 (30. 91)	44 (57. 89)
RR	24 (13. 19)	13 (6. 88)	16 (12. 60)	10 (8. 85)	8 (14. 55)	3 (3. 95)
	$\chi^2=5.99$	$P=0.0500$	$\chi^2=0.88$	$P=0.6443$	$\chi^2=11.16$	$P=0.0038$
等位基因 Allele						
K	239 (65. 66)	253 (66. 93)	162 (63. 78)	151 (66. 81)	77 (70. 00)	102 (67. 11)
R	125 (34. 34)	125 (33. 07)	92 (36. 22)	75 (33. 19)	33 (30. 00)	50 (32. 89)
	$\chi^2=0.13$	$P=0.1740$	$\chi^2=0.49$	$P=0.4860$	$\chi^2=0.25$	$P=0.6191$
LD 常数 (<i>D'</i>)	0. 74	0. 60	0. 75	0. 61	0. 75	0. 59

3 种遗传模式在校正混杂因素前后的比较 对于 *CYP11B2* 的 C-344T 位点,在男性组和女性组中校正前后的 3 种遗传模式均没有统计学差异 ($P\geqslant 0.05$)。K173R 位点在男性中校正前后的 3 种遗传模式也不

具有统计学差异 ($P\geqslant 0.05$) ;但在女性组中校正前后均符合显性方式遗传方式,且校正后的统计学意义较校正前更加明显 (校正前： $P=0.0431$;校正后： $P=0.0304$) (表 4)。

表 4 *CYP11B2* 基因 C-344T 和 K173R 多态性位点的 3 种遗传模式以及在对混杂因素校正前后的比较
Table 4 Three inheritance models of C-344T and K173R polymorphisms of CYP11B2 gene and the comparisons of the adjusted and unadjusted confounding factors

项目 Items	男性 Men			女性 Women		
	OR	95% CI	<i>P</i>	OR	95% CI	<i>P</i>
校正前 Unadjusted						
C-344T 加性 Additive	0. 82	0. 56-1. 22	0. 3304	0. 84	0. 49-1. 44	0. 5311
显性 Dominant	0. 95	0. 40-2. 21	0. 8973	0. 41	0. 12-1. 32	0. 1415
隐性 Recessive	0. 73	0. 44-1. 22	0. 2298	1. 03	0. 51-2. 07	0. 9350

(续表)

项目 Items		男性 Men			女性 Women		
		OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
校正后 Adjusted	K173R 加性 Additive	1.15	0.78-1.71	0.4737	0.87	0.49-1.50	0.6054
	显性 Dominant	0.67	0.28-1.53	0.3522	0.24	0.05-0.88	0.0431
	隐性 Recessive	0.91	0.54-1.52	0.7154	0.51	0.25-1.03	0.064
	C-344T 加性 Additive	0.80	0.53-1.21	0.3421	0.84	0.48-1.45	0.5132
	显性 Dominant	0.96	0.42-2.25	0.8732	0.44	0.20-1.46	0.2046
	隐性 Recessive	0.75	0.48-1.31	0.3005	1.06	0.57-2.19	0.9063
	K173R 加性 Additive	1.16	0.81-1.83	0.4451	0.91	0.53-1.62	0.7116
	显性 Dominant	0.70	0.32-1.66	0.4017	0.21	0.03-0.76	0.0304
	隐性 Recessive	0.89	0.51-1.62	0.6999	0.49	0.22-1.01	0.0582

基因型与血压水平的关系 对于 C-344T 位点，无论在男性还是女性中，收缩压、舒张压及脉压差水平在 3 组基因型间的差异均没有显著性 ($P \geq 0.05$)。对于 K173R 位点，在男性组中的 3 种基因型之间的血压水平差异也没有显著性 ($P \geq 0.05$)；然而在女性组中，173KK 基因型的收缩压水平明显高于 173RR 基因型 ($P < 0.05$)；而舒张压及脉压差水平在各组间差异没有显著性 ($P \geq 0.05$) (表 5)。

表 5 CYP11B2 基因 C-344T 和 K173R 基因型与高血压患者血压水平的相关性

Table 5 Correlation of the C-344T and K173R polymorphisms of CYP11B2 gene and the blood pressure levels in hypertensive patients

性别 Sex	C-344T			K173R		
	CC	CT	TT	KK	KR	RR
男性 Men						
SBP (mmHg)	147.31 ± 15.36	144.55 ± 15.85	143.98 ± 14.12	144.73 ± 13.94	144.48 ± 16.30	143.81 ± 13.78
DBP (mmHg)	93.46 ± 5.91	93.15 ± 8.73	93.58 ± 7.69	93.45 ± 7.77	93.43 ± 8.59	92.75 ± 6.88
PP (mmHg)	53.85 ± 14.74	52.40 ± 13.91	51.40 ± 13.12	50.27 ± 12.89	51.05 ± 13.95	54.06 ± 14.71
女性 Women						
SBP (mmHg)	146.1 ± 21.20	148.09 ± 12.56	148.00 ± 18.54	153.83 ± 16.95*	147.82 ± 14.34	140.63 ± 20.08
DBP (mmHg)	88.75 ± 8.35	87.41 ± 7.66	90.64 ± 8.36	89.97 ± 7.69	88.24 ± 8.65	87.50 ± 8.67
PP (mmHg)	56.38 ± 20.26	60.68 ± 14.38	58.36 ± 16.56	58.87 ± 15.70	59.59 ± 15.84	53.13 ± 19.45

与 173RR 基因型比较，* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ compared with 173RR

讨 论

原发性高血压是一种复杂性疾病，因其发病具有迟发性、外显性不完全、遗传异质性、多基因遗传、血压水平的数量变异性以及受多种环境因素（如：种族、性别、地域、摄盐量、吸烟、饮酒和生活习惯等）的影响，为科研工作者在解析高血压的病理生理学机制时增加了更大难度^[5]。目前，国内外研究普遍认为肾素-血管紧张素-醛固酮系统是原发性高血压发病机制的一个重要候选基因库；主要是基于该系统可直接或间接地影响血管容积、心血管重塑和体液电解质平衡，因而在调解血压方面起着关键作用^[6]。其中，醛固酮在调节血管容积和血压

方面起着极其重要的作用。而醛固酮合成酶是催化醛固酮生物合成过程中的一关键酶；其表达量以及活性的差异直接影响体内醛固酮水平，因而导致体液电解质水平失衡，最终影响血压水平^[7]。因此，醛固酮合成酶是研究高血压发病机理的一个重要的候选基因。

目前有关 CYP11B2 基因多态性的位点主要有启动子区的 C-344T 和第三外显子的 K173R，其中研究较多的是 C-344T 位点多态性。许多报道描述了 CYP11B2 基因 C-344T 位点多态性与醛固酮分泌、高血压、动脉壁硬化和心脏结构的相关性，但研究结果不尽相同。在欧洲进行的研究表明，芬兰、法国和苏格兰人群中 C-344T 基因多态性与原发性高血压病相关^[8]；而意大利北部小样本人群中未发现该多

态性与高血压相关^[9]。Hautanen 等^[10]在日本人群中的研究发现 *CYP11B2* C-344T 多态性高血压相关。国内的研究结果也不尽相同。在山东汉族人群^[11]和吉林汉族人群^[12]中发现-344C 等位基因与原发高血压相关；而陈爱华等^[13]对广东汉族人群的研究表明，高血压组和对照组之间该等位基因频率差异并无统计学意义。本研究结果显示，C-344T 位点的基因型和等位基因频率在群体以及按性别分组的亚群体中的分布均没有统计学意义；而且对年龄、BMI、WHR 以及血糖水平进行校正前后均不符合加性、显性和隐性三种遗传模式。同时三种基因型的收缩压、舒张压和脉压差水平的分布也没有统计学差异。这说明在哈尔滨汉族人群中，*CYP11B2* 的 C-344T 位点多态性与原发性高血压的发病无关。此外，这种差异结论的产生不仅是由于种族、地域等环境因素的不同，而且病例对照的严格选择以及样本量的大小直接影响统计结果的准确性。

关于 *CYP11B2* 基因 C-344T 和 K173R 位点的连锁不平衡状态，在一些不同群体中研究表明这两个位点处于完全连锁状态^[10,14,15]。本研究发现这两个位点在高血压组的连锁程度要强于对照组，均属于中度连锁状态。此外，对 K173R 多态性位点的研究在智利人群中发现其与低肾素型高血压易感相关联。近来 Tanahashi 等^[16]报道 173R 等位基因与体内 *CYP11B2* 低表达相关。本研究结果表明，K173R 位点在女性中与原发性高血压的发病显著相关，而且以显性方式遗传；同时还发现 K173R 与女性的收缩压显著相关。这说明高血压发病具有明显的性别差异性。而在智利人群中的研究表明 K173R 多态性位点与低肾素型高血压易感相关联^[17]。这说明在研究易感基因与原发性高血压的发病机制、危险因素以及治疗的相互关系时，性别是一个极其重要的影响因素。

综上所述，本研究对北方汉族人群 *CYP11B2* 的 C-344T 和 K173R 的两个多态性位点和 BMI、WHR、吸烟、饮酒与高血压的关系进行了初步的分析。结果显示，C-344T 位点与原发性高血压的发病无关，但 K173R 位点与女性高血压的发病易感相关联。因此，在今后的研究中应扩大样本量，并选取多个候选基因、多种环境因素和多种研究方法本结果进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Santoro G, Bigazzi MC, Palladino MT, *et al.* Comparison of percutaneous closure of large patent ductus arteriosus by multiple coils versus the Amplatzer duct occluder device [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94(2): 252-255.
- [2] Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension [J]. *Cell*, 2001, 104(4): 545-556.
- [3] Tanira MO, Al Balushi KA. Genetic variations related to hypertension: a review [J]. *J Hum Hypertens*, 2005, 19(1): 7-19.
- [4] Saeed M, Saleheen D, Siddiqui S, *et al.* Association of angiotensin converting enzyme gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy [J]. *Hypertens Res*, 2005, 28(4): 345-349.
- [5] Pereira AC, Mota GF, Cunha RS, *et al.* Angiotensinogen 235T allele "dosage" is associated with blood pressure phenotypes [J]. *Hypertension*, 2003, 41(1): 25-30.
- [6] Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review [J]. *J Hypertens*, 2006, 24(6): 983-991.
- [7] Rajput C, Makhijani K, Norboo T, *et al.* *CYP11B2* gene polymorphisms and hypertension in highlanders accustomed to high salt intake [J]. *J Hypertens*, 2005, 23(1): 79-86.
- [8] Hautanen A, Toivanen P, Manttari M, *et al.* Joint effects of an aldosterone synthase (*CYP11B2*) gene polymorphism and classic risk factors on risk of myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1999, 100(22): 2213-2218.
- [9] Paillard F, Chansel D, Brand E, *et al.* Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population [J]. *Hypertension*, 1999, 34(3): 423-429.
- [10] Tamaki S, Iwai N, Tsujita Y, *et al.* Genetic polymorphism of *CYP11B2* gene and hypertension in Japanese [J]. *Hypertension*, 1999, 33(1): 266-270.
- [11] 孙晓健, 侯晓菲, 刘少荣, 等. 醛固酮合成酶基因-344T/C 多态性与山东省汉族人原发性高血压相关性 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2004, 21(5): 205-207.
- [12] 李庆祥, 张宇清, 靳凤艳, 等. 醛固酮合成酶 (*CYP11B2*) 基因 T(-344) C 多态性与高血压病相关性研究 [J]. *高血压杂志*, 2003, 11(3): 238-240.
- [13] 陈爱华, 张文秀, 唐晓明. 醛固酮合成酶基因多态性与高血压及左室肥厚的关系 [J]. *中华内科杂志*, 2002, 41(5): 298-300.

[14] Rajput C , Makhijani K , Norboo T , *et al.* CYP11B2 gene polymorphisms and hypertension in highlanders accustomed to high salt intake [J]. J Hypertens , 2005 , 23(1) :79-86.

[15] Komiya I , Yamada T , Takara M , *et al.* Lys (173) Arg and -344T/C variants of CYP11B2 in Japanese patients with low-renin hypertension [J]. Hypertension , 2000 , 35(3) : 699-703.

[16] Jacob KN , Baptista F , dos Santos HG , *et al.* Phenotypic heterogeneity in body fat distribution in patients with atypical werner's syndrome due to heterozygous Arg133Leu Lamin A/ C Mutation [J]. J Clin Endocrinol Metab , 2005 , 90(12) : 6699-6706.

[17] Fardella CE , Rodriguez H , Montero J , *et al.* Genetic variation in P450c11AS in Chilean patients with low renin hypertension [J]. J Clin Endocrinol Metab , 1996 , 81(12) : 4347-4351.

(2006-01-25 收稿)