



投稿



查稿



网上商城



考试



期刊



视频

## 专科文献



在线投稿



稿件查询



期刊阅读



搜索

请输入您想要的信息

搜索

高级搜索

您当前位置: 首页 >> 专科文献>> 心血管科

### 心血管科

#### 交感神经系统基因与原发性高血压的关系

发表时间: 2011-11-21 9:36:22 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 陈宏毅, 骆杰伟, 陈慧 作者单位: 福建医科大学省立临床医学院, 福建 福州 350001

**【摘要】** 原发性高血压是一种遗传与环境因素相互作用, 具有很强遗传异质性的疾病。交感神经反应性增强与高血压的形成密切相关。交感神经系统基因多态性与高血压的关系成为研究的热点之一。本文就交感神经系统基因多态性与高血压的关系做一综述。

**【关键词】** 交感神经系统, 基因, 高血压

EH是一种具有很强遗传异质性的疾病, 个体间血压水平的变异30%~70% 归因于遗传因素。且EH常是多基因病变, 每种基因变异部位几乎遍布各个内含子、外显子和调控序列。目前发现150多个基因编码的蛋白质分别从血压生理、生化、代谢等途径参与血压调节, 我们称这些基因是EH的候选基因。EH相关的基因多存在于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、交感神经

### 特色服务

Serves

- 在线投稿
- 投稿指南
- 绿色通道
- 特色专区
- 服务流程
- 常见问题
- 编辑中心
- 期刊阅读

### 期刊约稿

- 中国社区医师
- 医学信息
- 吉林医学
- 按摩与康复医学
- 临床合理用药杂志



- ④ 期刊介绍
- ④ 在线阅读
- ④ 在线订阅
- ④ 在线投稿

## 论文修改实例

## 神经解剖学

电子版免费看

new

## 在线客服...

- QQ交谈 1254635326
- QQ交谈 4006089123
- 545493140(重要)
- 400-6089-123 68590972

系统、内皮系统和某些信号通路等系统中。本文仅对交感神经系统基因的研究进展作一综述。

### 1 肾上腺素能受体基因多态性与高血压

#### 1.1 $\alpha$ 肾上腺素能受体基因： $\alpha$ 1肾上腺素能( $\alpha$ 1A)受体基因多态性的研究较少。

1.1.1  $\alpha$ 1A受体基因：Xie等[1]对包括美国白人和黑人在内的一项病例对照研究显示， $\alpha$ 1A受体基因Arg492Cys多态性与高血压无显著相关，CysCys纯合子和Cys等位基因的频率在高血压组与对照组之间均无显著差异，但在美国白人与黑人之间差异显著。

1.1.2  $\alpha$ 1B受体基因：McCaffery等[2]在309例欧裔美国人中研究了 $\alpha$ 1B受体基因的2个常见多态性：534C/T和549G/A，但未发现 $\alpha$ 1B基因与血压有关。

#### 1.2 $\alpha$ 2肾上腺素能受体基因

1.2.1  $\alpha$ 2A受体基因：McCaffery等[2]研究还发现， $\alpha$ 2A受体启动子区 1291C/G多态性CC纯合子的收缩压高于G等位基因携带者，但差异不显著( $P=0.08$ )。Fossum等[3]则未发现在该多态性各基因型之间血压有差异，同时也未发现 $\alpha$ 2A受体启动子区-261G/A多态性与血压有显著相关性。

1.2.2  $\alpha$ 2B受体基因： $\alpha$ 2B受体基因插入/缺失(I/D)多态性(3个氨基酸I/D)位于该受体的第三细胞内环。D型受体在激动剂诱导下的受体下调明显减弱。该变异可能与高血压有关，但相关研究结论不一致。在一项对瑞典患者的病例对照研究中，von-Wowern等[4]发现DD型比II型者早发高血压的危险增加。在一项急性心肌梗死(AMI)患者的同胞之间对照研究中，Snapir等[5]也发现，在无AMI病史的研究对象中，DD型患高血压的危险显著高于II型。与上述研究结果相反，张海峰等[6]在一项中国南方汉族人群研究中发现，I等位基因与男性收缩压升高及高血压病相关。但Snapir等[7]在一项前瞻性芬兰人群研究中则未发现I/D多态性与血压有关。

#### 1.3 $\beta$ 2-肾上腺素能受体( $\beta$ 2-AR)基因

$\beta$ 2-AR基因位于染色体5q31-32， $\beta$ 2-肾上腺素能受体的单核苷酸多态性有近20个位点，前导区有10个，编码区有9个[8]。该受体可与儿茶酚胺类物质结合，产生血管舒张和平滑肌松弛的效应，推测与 $\beta$ 2-AR相关的细胞功能持续下降和血管舒张功能的减弱可能导致血压升高。因此 $\beta$ 2-AR基因已作为EH候选基因之一被关注。有文献报道， $\beta$ 2-AR基因Arg16Gly和Gln27Glu可发生突变，突变后的 $\beta$ 2-AR与儿茶酚胺类的亲和力降低，导致舒血管反应降低。Svetkey等[9]发现黑人和白人 $\beta$ 2-AR的限制性酶切片段长度多态性(RFLP)与HF之间有明显的相关性，证实 $\beta$ 2肾上腺素能受体基因是黑、白人高血压候选基因。但Tomaszewski等[10]在欧洲人群中的研究结果显示，Arg16Gly和Gln27Glu多态性与EH没有关联。Etzel等[11]也认为 $\beta$ 2-AR基因突变不是美国人群中EH易感的主要因素。吴弘等[12]研究了中国人 $\beta$ 2AR基因5' 调控区部分序列单核苷酸多态性，发现位于距编码区起始位点上游1023碱基处存在G—A转换，3种基因型GG、GA、AA频率在正常血压组和重度高血压人群中的分布存在显著差异，重度高血压组AA频率显著高于正常对照组，考虑 $\beta$ 2-AR基因可能是中国人原发性高血压的相关基因。

#### 1.4 $\beta$ 1-肾上腺素能受体( $\beta$ 1-AR)基因

$\beta$ 1-AR由位于染色体10q24-q26上的不含内含子的基因编码。 $\beta$ 1-AR基因中1165G/C(Gly389Arg)多态性研究较多，Arg389变异位于细胞内羧基末端Gs蛋白耦联部位。可增强腺苷酸环化酶活性。有关Gly389Arg的研究结论不一致。McCaffery等[2]认为，Gly389等位基因与基础状态下收缩压、舒张压及应激后舒张压升高有关。Shioji等[13]的研究也发现Gly389与男性高血压的患病危险升高有关。相反，Bengtsson等[14]的研究则显示，Arg389而非Gly389与高血压患病危险增加有关。

#### 1.5 $\beta$ 3-肾上腺素能受体( $\beta$ 3-AR)基因

$\beta$ 3-AR基因发现相对较晚，人的 $\beta$ 3-AR基因位于第8对染色体8p11.1-12，发现的多态性有近20个位点， $\beta$ 3-AR基因研究较多的是827T/C(Trp64Arg)多态性，该变异可明显减弱受体功能。关于Trp64Arg多态性与血压的研究结论也不一致。Strazzullo等[15]在一项意大利前瞻性人群研究中发现，与TrpTrp纯合子相比，有Trp64Arg突变者血压升高，高血压患病率增加。Tonolo等[16]分析213例高血压病与281例非高血压Sardinian人群Trp64Arg突变，发现高血压病人较血压正常者突变频率明显升高，分别为0.13和0.068，突变者TG水平亦明显高于非突变者。但与上述结果相反，Masuo等[17]在一项前瞻性日本人群研究中则发现，Trp64而非Trp64Arg与血压升高有关。Fujisawa等[18]未能发现Trp64Arg多态性与血压有关。

### 2 去甲肾上腺素转运蛋白基因(NET基因)

人NET基因位于16q12，2染色体上。国内外对NET基因多态性的研究较少。Rumantir MS等[19]曾用放射性跟踪法在高血压人群中检测到在神经元集合处NE再摄取减少。日本的Kohono等[20]在2003年于1950个日本人群中发现SLC6A2基因有13个多态性位点，其中首次发现并报道启动子3 A/G多态性与日本高血压人群有关，AG及GG基因型分布频率在日本高血压人群中较高。2004年Markus P等[21]研究发现NET基因Gly478Ser多态性与高血压有显著关系，Gly478Ser多态性可致突触间隙的NE与NET的亲合力下降。

#### 3 酪氨酸羟化酶(TH)基因

人类TH基因位于11号染色体短臂1区5带(11P15, 5)。TH是儿茶酚胺包括NE合成过程的限速酶,其活性的增强可促进儿茶酚胺的合成,引起血压升高。目前已发现TH基因有数种多态性标记,其中TH 2606G/A位于TH基因第3外显子中,使人类TH有三种基因型GG、GA、AA,基因的这种多态性改变可能影响蛋白质的功能。表现为血清TH活性增强或减弱,即三种基因型可能产生不同的表型。有实验证实TH基因与高血压的发病有关,是高血压的候选基因[22]。Barbeau等[23]研究发现第188bp等位基因与休息时的收缩期高血压有显著相关,并且随着体重指数的增长表现出对压力更强的心血管反应。Linhart等研究发现在外显子2上的Val181Met基因多态性与儿茶酚胺浓度及左心室肥大大有显著相关[24]。

#### 4 儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)基因

人类COMT编码基因位于22号染色体1区1带2亚带(22 q[11, 2]),其第4外显子存在一个1947G/A的置换点突变,使其编码的158/108位氨基酸由缬氨酸(val)变为蛋氨酸(Met),导致酶活性降低3~4倍。研究发现COMT的活性个体间差异很大,在人群中由G、A两个等位基因决定,以共显性方式遗传,其基因型分别为GG、GA、AA。已有资料表明COMT的这种基因多态性在不同种族和个体间的差异与某些疾病的遗传易感性有关。COMT在镁离子存在的条件下是具有生物活性或毒性的儿茶酚胺的主要代谢酶,其活性改变导致血中儿茶酚胺水平的变化。Helkamaa等[25]研究发现,敲除COMT基因的大鼠可提高儿茶酚胺的利用率及增强对盐敏感性高血压的抵抗力。Jonsson等[26]发现人类COMT基因型多态性可影响到儿茶酚-O-甲基转移酶水平及作用,但作用机制还不明确。

#### 5 多巴胺受体(DR)基因

多巴胺受体与血压关系的研究始于1981年,国内关于该受体的研究甚少。多巴胺受体分为两个亚群: D1类、D2类受体。D1类受体由D1(5q35.1)和D5 (4p16.1)组成, D2类受体由D2(11q23)、D3(3q13.3),和D4(11p15.5)亚型组成。在多巴胺受体的5个亚型中, D1受体的作用尤其引人注目。在体内钠负荷过载的情况下,刺激肾脏D1受体可调节超过50%的钠排量。Albrecht等[27]研究发现D1多巴胺受体基因敲除小鼠的收缩压/舒张压均明显高于对照小鼠。此外,也发现了其它的多巴胺受体亚型在调节血压中的作用,如D3受体的基因位点与人类EH相联已得到人们的公认[28]。Luippold等[29]发现D3受体激动剂(7-OH—DPAT)可使正常饮食的盐敏感性敲除多巴胺基因大鼠(Dahl salt sensitive rats, DS)尿钠排泄增多,但对于高盐饮食的高血压DS大鼠却无利钠作用发生,分析其原因主要与高血压DS大鼠肾脏D3受体结合位点减少有关。

目前对EH基因多态性的研究层出不穷,但尚无一种基因被肯定与EH发病相关,这主要是由于对于同一候选基因的不同研究结果常有矛盾,很难达到统一的结论。造成这种矛盾的原因很多,而人种、性别、年龄的差异常成为重要的混杂因素。所以今后研究EH这种多因素疾病的发病相关原因时,应严格控制可能的混杂因素,以避免偏倚的产生。从预防医学的角度出发,可以考虑对可能影响原发性高血压易感性基因多态性个体提前进行干预,除进行生活方式的干预外,还可以进行基因水平的干预,包括抑制易感基因型的表达、促进非易感基因的表达,从而抑制或延缓原发性高血压的发病。

#### 【参考文献】

[1]Xie HG, Kim RB, Stein CM, et al.A adrenergic receptor polymorphism: association with ethnicity but not essential hypertension[J].Pharmacogenetics, 1999, 9(5):651-656.

[2]McCaffery JM, Pogue-Geile MF, Ferrell RE, et al.Variability within  $\alpha$  and  $\beta$ -adrenoreceptor genes as a predictor of cardiovascular function at rest and in response to mental challenge[J].J Hypertens, 2002, 20(6): 1105-1114.

[3]Fossum E, Berge KE, Hoieggan A, et al.Polymorphisms in candidate genes for blood pressure regulation in young men with normal or elevated screening blood pressure[J].Blood Press, 2001, 10(2): 92-100.

[4]yonWowern F, Bengtsson K, Lindblad U, et al.Functional variant in the  $\alpha$ 2B adrenoceptor gene, a positional candidate on chromosome 2, associates with hypertension[J].Hypertension, 2004, 43(3): 592-597.

[5]Snapir A, Scheinin M, Groop LC, et al.The insertion/deletion variation in the  $\alpha$ 2B-adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type2 diabetes[J].Cardiovasc Diabetol, 2003, 2: 15.

[6]Zhang H, Li X, Huang J, et al.Cardiovascular and metabolic phenotypes in relation to the ADRA2B insertion/deletion polymorphism in a Chinese population[J].J Hypertens, 2005, 23(12): 2201-2207.

[7]Snapir A, Heinonen P, Tuomaiaen TP, et al.An insertion/deletion polymorphism in the  $\alpha$ 2B-adrenergic receptor gene is a normal genetic risk factor for acute coronary events[J].J Am Coll Cardiol, 2001, 37(6): 1516-1522.

[8]Munakata M. Beta 2-adrenergic receptor gene polymorphisms[J]. Nippon Rinsho, 2001, 59(10): 1889-1893.

[9]Svetkev LP, Timmons PZ, Emovon O, et al.Association of hypertension with beta2- and alpha2c10-adrenergic receptor genotype[J]. J Hypertension, 1996, 27(6): 1210-1215.

[10]Tomaszewski M, Charehar FJ, Iacka B, et al.Epistatic interaction between beta2 adrenergic receptor and neuropeptide Y genes influences LDL cholesterol in hypertension[J].Hypertension, 2004, 44(5): 689-694.

- [11]Etzel JP, Rana BK, Well G, et al.Genetic variation at the human alpha2B-adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response[J].Hypertension, 2005, 45(6): 1207-1213.
- [12]吴弘, 肖君华, 蔡刚明等.高血压病患者 $\beta$ 2-肾上腺素能受体基因5'-调控区单核苷酸多态性研究[J].中华医学杂志, 2001, 61(1): 23-26.
- [13]Shioji K, Kokubo Y, Mannami T, et al.Association between hypertension and the (-adducin,  $\alpha$ 1-adrenoreceptor, and G protein  $\beta$ 3 subunit genes in the Japanese population; the Suita study[J].Hypertens Res, 2004, 27(1): 31-37.
- [14]Bengtsson K, Mclander O, Orho MM, et al.Polymorphism in the  $\beta$ 1 adrenergic receptor gene and hypertension [J].Circulation, 2001, 104(2): 187-190.
- [15]Strazzullo P, Iacone R, Siani A, et al. Relationship of the Trp64Arg polymorphism of the  $\beta$ 3-adrenoceptor gene to central adiposity and high blood pressure: interaction with age.Cross-sectional and longitudinal findings of the olivetti prospective heart study[J].J Hypertens, 2001, 19(3): 399-406.
- [16]Tonolo G, Mells MG, Seechi G, et al.Association of Trp64Arg beta-3-adrenergic receptor gene polymorphism with essential hypertension in the Sardinian population[J].J Hypertension, 1999, 17(1): 33-36.
- [17]Masuo K, Katsuya T, Fu Y, et al. $\beta$ 2 and  $\beta$ 3 adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years[J].Circulation, 2005, 111(25): 3429-3434.
- [18]Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E, et al.Trp64Arg mutation of  $\beta$ 3-adrenergic receptor in essential hypertension: insulin resistance and the adrenergic system[J].Am J Hypertens, 1997, 10(1): 101-105.
- [19]Rumantir MS, Kaye DM, Jennings GR, et al. Phenotypic evidence of faulty neuronal norepinephrine reuptake in essential hypertension[J].Hypertension, 2000, 36: 824-829.
- [20]Ono K, Iwanaga Y, Mannami T, et al. Epidemiological evidence of an association between SLC6A2 gene polymorphism and hypertension[J]. Hypertens Res, 2003, 26(9):685-689.
- [21]Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al.Sympathetic augmentation in hypertension role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation[J].Hypertension, 2004, 43(2): 169-175.
- [22]Sharma P, Hingorani A, Jia H, et al.Positive association of tyrosine hydroxylase microsatellite marker to essential hypertension[J].Hypertension, 1998, 32: 676-682.
- [23]Barbeau P, Litaker MS, Jackson RW, et al.A tyrosine hydroxylase microsatellite and hemodynamic response to stress in multiethnic sample of youth[J]. Ethn Dis, 2003, 13(2): 186-192.
- [24]Linhart A, Jindra A, Golan L, et al. Association between tyrosine hydroxylase polymorphisms and left ventricular structure in young normotensive men[J]. Br J Biomed Sci, 2002, 59(2): 90-94.
- [25]Helkama T, Mannisto PT, Rauhala P, et al. Resistance to salt-induced hypertension in catechol-O-methyltransferase gene-disrupted mice[J]. J Hypertens, 2003, 21(12): 2365-2374.
- [26]Jonsson EG, Goldman D, Spurlock G, et al.Tryptophan hydroxylase and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms: relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers[J].Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1997, 247(6): 297-302.
- [27]Albrecht FE, Drago J, Felder RA, et al.Role of the D1A dopamine receptor in the pathogenesis of genetic hypertension[J]. J Clin Invest, 1996, 97(10): 2283-2288.
- [28]曾春雨.重视多巴胺受体在高血压发生中的作用研究:从多巴胺受体基因敲除小鼠的研究成果谈起[J].高血压杂志, 2006, 14: 508-510.
- [29]Luippold G, Zimmermann C, Mai M, et al. Dopamine D<sub>1</sub> receptors and salt-dependent hypertension[J].J Am Soc Nephrol, 2001, 12: 2272-2279.





考试宝典-高分练兵场



揭秘论文“低价”根源



医学编辑中心



邮箱投稿视频教程

## 相关文章

▶ 交感神经系统基因与原发性高血压的关系

2011-11-21

[★ 加入收藏夹](#) [👤 复制给朋友](#) [📡 分享到外站](#)

评论内容

请文明上网，文明评论。

[发表评论](#)

[重置](#)

▲ [上一页](#)

当前第1页，共1页

▼ [下一页](#)