

β3 肾上腺素能受体基因多态性与新疆哈萨克族人群高血压病的相关研究

郭艳英 赵蕾 王坤 沙根德克·耶里节夫 何秉贤

【摘要】 目的 检测新疆哈萨克族人群中 β3 肾上腺素能受体(β3-adrenergic receptor, β3-AR) Trp64Arg 位点的等位基因频率和基因型频率,分析 β3-AR 基因在高血压病发生、发展中的作用。方法 应用聚合酶链反应和限制性片段长度多态性技术检测 189 例高血压病、197 例血压正常高值和 135 例正常人的基因型,同时测定相关的生化指标,并进行病例-对照统计学分析。结果 β3-AR Trp64Arg 位点的基因型频率在 3 组间无统计学差异。结论 β3-AR Trp64Arg 多态性与哈萨克族高血压病的发生无明显关联。

【关键词】 高血压病; β3 肾上腺素能受体基因; 遗传多态性; 哈萨克民族

Association of Essential Hypertension and Polymorphism of β3-adrenergic Receptor Gene in Xinjiang Kazak Population GUO Yan-ying, ZHAO Lei, WANG Kun, Shagendeke Yelijiefu, HE Bing-xian. (Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, P. R. China)

Corresponding author: GUO Yan-ying. E-mail: guozeyang @ 126. com

【Abstract】 Objective To investigate the genotype of Trp64Arg polymorphism of β3-adrenergic receptor gene and analyze the role of the gene in the pathogenesis of essential hypertension. **Methods** PCR-restriction fragment length polymorphism was used to detect the genotypes of 189 hypertensives and 197 bordertensives and 135 normotensives, and some biochemical indexes were tested. The association of the polymorphism with essential hypertension was assessed in a case-control study. **Results** No statistically significant differences were found in the frequencies of Trp64Arg of β3-AR Ammg the three groups. **Conclusion**

Trp64Arg polymorphism of β3-AR is not significantly associated with essential hypertension in the Kasak Population in Xinjiang.

【Key words】 Hypertension; β3-adrenergic-receptor gene; Genetic polymorphism; Kazak

近年来,国内外关于 β3 肾上腺素能受体(β3-adrenergic receptor, β3-AR) Trp64Arg 基因多态性与高血压病的关系已有报道,但结果不一^[1~3],主要原因是人群分层偏倚。我们对新疆高血压病的高发民族——哈萨克族人群进行 β3-AR Trp64Arg 基因多态性的检测及病例-对照分析,探讨这一多态位点在新疆哈萨克族人群高血压病发病中的意义。

1 对象与方法

1.1 对象: 来自 2004 年 9 ~ 11 月新疆博尔塔拉州高血压流行病学资料中的 30 ~ 60 岁哈萨克族人群。

高血压病组 189 例(男 92 例、女 97 例);血压正常高值组 197 例(男 84 例、女 113 例);血压正常对照组 133 例(男 31 例,女 102 例)。排除继发性高血压,高血压的诊断及分级依据 2005 年《中国高血压防治指南》。

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取 用饱和酚/氯仿法从 EDTA 抗凝的静脉全血中提取基因组 DNA。

1.2.2 PCR 扩增 PCR 引物由上海生物工程有限公司合成,在 25 μL 反应体系中模板 DNA 50 ng, 1 × 缓冲液, MgCl₂ 为 1.5 mmol/L, Taq 酶 1 U, 引物各为 10 pmol, dNTP 为 200 μmol/L。94℃ 预变性 3 min; 94℃ 变性 30 s, 62℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 30 s, 进行 35 个循环;最后 72℃ 延伸 5 min。β3-AR 基因引物参照文献[4]设计,正链:5'-CGCCCAATACCGCCAACAC-3',

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院心内科

通讯作者:郭艳英(E-mail: guozeyang@ 126. com)

表1 血压异常病例组和正常对照组间临床参数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Clinical parameters between EH and normotensives groups($\bar{x} \pm s$)

临床参数	年龄 Age (years)	体重指数 BMI (Kg/m ²)	腰围 WC (cm)	收缩压 SBP (mmHg)	舒张压 DBP (mmHg)	空腹血糖 FPG (mmol/L)	甘油三酯 TG (mmol/L)	胆固醇 TC (mmol/L)	高密度脂蛋白 HDL (mmol/L)	低密度脂蛋白 LDL (mmol/L)
对照组	38.44 ± 7.30	23.82 ± 3.48	81.39 ± 9.28	104.90 ± 7.47	66.47 ± 6.88	5.00 ± 0.52	0.96 ± 0.48	4.36 ± 0.98	1.40 ± 0.29	2.56 ± 0.77
血压正常高值组	41.43 ± 8.31	25.22 ± 4.03	87.04 ± 9.15	123.80 ± 7.99	78.51 ± 5.80	5.21 ± 0.97	1.17 ± 0.61	4.48 ± 0.96	1.44 ± 0.29	2.53 ± 0.78
高血压病组	46.35 ± 8.32	28.13 ± 5.04	95.52 ± 12.38	153.90 ± 19.73	95.81 ± 12.11	5.52 ± 1.33	1.59 ± 1.19	4.86 ± 0.99	1.48 ± 0.30*	2.68 ± 0.83*

* 与正常组和血压正常高值组比较 $p > 0.05$

BMI,SBP,DBP,男性的 TG 及女性的 WC 因方差不齐故行多样本率的秩和检验($\alpha' = 0.017$),其余指标行单因素方差分析。

* $P > 0.05$ 的 control group and bordertensives.

Some factors,such as BMI,SBP,DBP,male's TG and femal's WC,with nonhomogeneity of variance were analyzed by rank sum test of multi sample rates ($\alpha' = 0.017$),the others by univariate ANOVA.

负链:5'-CCACCAGGAGTCCCATCACC-3'。

1.2.3 基因型检测 $\beta 3$ -AR 的 PCR 产物片段长 210 bp,以限制性内切酶 *Mva* I (*Bst*N I),[酶切位点为 CC↓(A/T)GG]在 37℃ 水浴消化 12~16 h,经 3% 的琼脂糖凝胶电泳,溴化乙锭染色后紫外光下观察结果:基因型 Trp64 纯合子(TT)为 99 bp、62 bp 两个片段;Arg64(AA)仅为 161 bp; Trp64/Arg64(TA)杂合子为 161 bp、99 bp 及 62 bp。

1.2.4 其他检测指标 空腹状态下测量身高、体重、腰围,并抽取静脉血(空腹 12 h 后)测定血糖、血脂生化指标。

1.3 基因型和等位基因频率的统计学分析:计算 $\beta 3$ -AR Trp64Arg 基因多态每组的基因型和等位基因频率,然后经 χ^2 检验,确定各基因型和等位基因频率已达 Hardy-Weinberg 平衡,具有群体代表性。用 χ^2 检验比较 3 组的基因型和等位基因频率的分布,

表 2 $\beta 3$ -AR 基因 Trp 64Arg 变异基因频率与血压的关系

Table 2 The relationship between frequency distribution of $\beta 3$ -AR Trp64Arg variation and EH

组别	基因型频率 n (%)			等位基因频率 (%)	
	Trp/Trp	Trp/Arg	Arg/Arg	T	A
正常对照组	103(77.4)	30(22.6)	0(0)	88.7	11.3
血压正常高值组	157(79.7)	36(18.3)	4(2.0)	88.85	11.15
高血压病组	149(78.8)	39(20.6)	1(0.5)	89.2	10.8

$P > 0.05$

表 3 血压分级与 $\beta 3$ -AR 基因 Trp64Arg 变异基因频率的关系

Table 3 The relationship between $\beta 3$ -AR Trp64Arg variation and classifying of hypertension

高血压分级	基因型频率 n			等位基因频率 (%)	
	Trp/Trp	Trp/Arg	Arg/Arg	T	A
高血压病 1 级	68(79.1)	18(20.9)	0(0)	89.55	10.45
高血压病 2 级	53(82.8)	10(15.6)	1(1.6)	90.6	9.4
高血压病 3 级	28(71.8)	11(28.2)	0(0)	85.9	14.1

$P > 0.05$

计量资料可用 *t* 检验、*t'* 检验、单因素方差分析或多个独立样本的秩和检验, $\alpha = 0.05$ [多样本的两两间比较时用 $a' = 2 a/k(k-1)$],以上计算由 SPSS12.0 统计软件完成。

2 结果

2.1 血压异常组与对照组间临床参数比较(见表 1):除高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)外,其他临床指标在血压正常组、血压正常高值组和高血压病组均有逐渐增高趋势。

2.2 $\beta 3$ -AR Trp64Arg 基因多态性与血压的关系(见表 2、3):3 组间基因型和等位基因频率比较差异均无统计学意义;高血压的 1、2、3 级间基因型和等位基因频率比较差异均无统计学意义。

2.3 变异的基因型与各临床参数的关系: $\beta 3$ -AR Trp64Arg 变异与年龄、BMI、WC、血压、空腹血糖、血脂间均无相关性。

3 讨论

新疆哈萨克族是高血压病高发民族之一,研究者选择新疆博尔塔拉州哈萨克族人群为研究对象,该地区哈萨克族为相对隔离的人群,人口流动性小,30 岁以上人群高血压患病率 43.7% (男 53.1%,女 37.5%)。研究结果表明:在哈萨克族血压异常组(包括高血压病及血压正常高值人群)和正常血压对照组间 $\beta 3$ -AR 基因 Trp64Arg 变异的基因型和等位基因频率差异均无统计学意义。与国内梁宇等^[3]研究东北高血压高发人群的结果相似。研究对象仍以哈萨克族人群 TT 基因型为主,A 等位基因频率在高血压病组为 10.8%,血压正常高值组为 11.2%,正常血压组为 11.3%。中国汉族人 $\beta 3$ -AR 基因的突变频率为 12%~17.5% 和本次研究的人群较接近。

本研究中未发现 $\beta 3$ -AR 基因 Trp64Arg 变异与肥胖、血糖、血脂、血压有关。高血压的分级与 $\beta 3$ -AR 基因 Trp64Arg 变异的基因型和等位基因频率也未见相关性。但 64Arg 突变纯合子 AA 基因型在血压异常组中频率均较高,可能因为 AA 基因型增加了血压升高的易感性,也可能因为正常血压对照组样本量较少且组间年龄、性别不匹配而导致结果无统计学意义或者是遗传差异本身所致。

总之,在研究中未发现 $\beta 3$ -AR 基因 Trp64Arg 突变与新疆哈萨克族血压异常有关。目前对于 $\beta 3$ -AR 基因 Trp64Arg 多态与高血压病之间的关系结论不一,表明不同种族受体分布密度和受体反应性不同,同时也反应了高血压病这一复杂疾病单一基因的低效性。

参 考 文 献

1 Ringel J, Kreutz R, Distler A, *et al.* The Trp64Arg polymorphism of the $\beta 3$ -adrenergic receptor gene is associated with hypertension in men

with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertension*, 2000, 13:1027-1031.

2 Strazzullo P, Iacone R, Siani A, *et al.* Relationship of the Trp64Arg polymorphisms of the beta3-adrenoceptor gene to central adiposity and high blood pressure: interaction with age cross-sectional and longitudinal findings of the olivetti prospective heart study. *J Hypertens*, 2001,19:399.

3 Liang YY, Zhao YY, Liu H, *et al.* Analyzing the genotypes of beta-adrenergic receptor gene families in high risk population of hypertension in north-east area. *Chi J Med Genet*, 2004, 21:124.

[梁宇,赵彦艳,刘洪等. β 肾上腺素能受体基因家族在中国东北高血压病高发人群中的基因型分析. *中华医学遗传学杂志*, 2004, 21:124.]

4 Widen E, Lehto M, Kanninen T, *et al.* Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Eng J Med*, 1995, 348-351

(收稿日期:2006-04-06)

(本文编辑:高巍)