

· 调查报告与分析 ·

ACE 基因多态性与缺血性脑卒中易感性关系*

张振昶¹, 陈丽霞¹, 武国德¹, 李鸣明¹, 苏刚², 李鑫¹

摘要:目的 探讨 ACE 基因多态性与缺血性脑卒中的相关性。方法 采用回顾性病例-对照研究的方式, 选取 166 例脑卒中患者与 120 名正常健康人群, 采用聚合酶链反应(PCR)与直接测序法对其 ACE 基因进行基因分型。结果 PCR 分型结果显示, 病例组中 ACE 基因 I/D 分型中, D/D 型、I/D 型与 I/I 型频率分别为 71.1%、24.7% 与 4.2%; 而对照组 D/D 型、I/D 型与 I/I 型频率分别为 50.8%、41.7% 与 7.5%, 2 组差异有统计学意义; D/D 型基因携带者患缺血性脑卒中的风险是 I/D 型与 I/I 型基因携带者的 2.38 倍(95% CI = 1.463 ~ 3.872) 和 2.79 倍(95% CI = 1.914 ~ 4.167)。结论 携带 D/D 型基因的人群患缺血性脑卒中风险明显高于携带 I 等位基因的人群。

关键词:血管紧张素转换酶(ACE); 缺血性脑卒中; 基因多态性

中图分类号: R 743.3 文献标志码: A 文章编号: 1001-0580(2014)09-1205-03 DOI: 10.11847/zggws2014-30-09-31

Relationship between genetic polymorphism of ACE gene and ischemic stroke

ZHANG Zhen-chang*, CHEN Li-xia, WU Guo-de, et al (* Department of Neurology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu Province 730030, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between genetic polymorphism of angiotensin-converting enzyme(ACE) gene and ischemic stroke. **Methods** Polymerase chain reaction(PCR) and DNA sequencing were used to detect ACE genotypes in 166 patients with ischemic stroke and 120 healthy controls in a Han population. **Results** Among the cases with ischemic stroke, the I/D frequencies of D/D, I/D, I/I were 71.1%, 24.7%, 4.2%, and that of the controls were 50.8%, 41.7%, 7.5%, respectively. There were significant differences between the two groups. The relative risk of suffering from ischemic stroke in D/D gene carriers was 2.38 and 2.79 times compared to I/D and I/I gene carriers(95% confidence interval [95% CI] of I/I = 1.463 - 3.872 and 95% CI of I/D = 1.914 - 4.167), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** ACE polymorphism is associated with ischemic stroke. The ACE gene D/D allele carriers have a significantly higher risk of ischemic stroke than other genotype carriers and D/D allele may be a genetic susceptibility gene for ischemic stroke.

Key words: angiotensin-converting enzyme; ischemic stroke; gene polymorphism

缺血性脑卒中又称脑梗死, 是一种受遗传因素、环境因素及其相互作用影响的多因素、多基因疾病^[1]。缺血性脑卒中常由脑部供血障碍引起, 主要表现为大脑缺血、缺氧, 以及由此引发的局限性脑组织损伤^[2-3]。血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)是一种单链多态酸性糖蛋白, 主要存在于血管内皮细胞, 是肾素血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的关键酶^[4-5]。本研究采用回顾性病例-对照研究方法, 比较脑卒中患者与正常健康人群 ACE 基因分型, 探讨 ACE 基因多态性与缺血性脑卒中的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象 病例组: 选取兰州大学第二医院神经内科自 2006 年 7 月—2011 年 12 月收治的缺血性脑卒

中患者 279 例, 全部病例均按国际疾病分类第 10 版的标准诊断^[6], 同时均行头磁共振成像或电子计算机体层成像证实诊断。经剔除其中并发糖尿病 42 例、冠心病 27 例、高血压 11 例以及其他疾病 33 例, 其余 166 例患者, 组成病例组。其中男性 92 例, 女性 74 例。另取同期健康体检为正常的中老年人群 120 人为对照组, 其中男 68 人, 女 52 人。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查与体格检查 采用自制调查问卷进行调查, 内容包括年龄、性别、受教育程度、是否吸烟、是否饮酒、运动频率(>3 次、1~3 次/周、<1 次/周)。测量身高、体重, 计算体质指数(body mass index, BMI)^[5]、检测血脂^[4]及脂蛋白浓度。

1.2.2 基因组 DNA 提取 采集静脉血 3 mL, 加入乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) 钠

* 基金项目: 甘肃省科技支撑项目(1104FKCA115)

作者单位: 1. 兰州大学第二医院神经内科, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学基础医学院

作者简介: 张振昶(1977-), 男, 甘肃兰州人, 副主任医师, 硕士, 主要从事神经内科的临床诊疗工作。

数字出版日期: 2014-8-8 9:19

数字出版网址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20140808.0919.035.html>

盐抗凝;采用改良碘化钠法^[7]提取白细胞基因组 DNA。

1.2.3 引物设计 参照文献[8]的方法,上游引物序列为:5'-CTGGAGACCACTCCCAT CCTTCT-3';下游引物序列为:5'-GATGTGGCCATCACAT-TCGTCAGAT-3',引物均由上海生工生物技术有限责任公司合成。

1.2.4 PCR 反应体系及 ACE 基因多态性检测 PCR 反应体系为 20 μL,其中模板 DNA 1 μL,2 种引物浓度均为 1 pmol,使用 2 × Master Mix 10 μL(天根生物科技有限责任公司),dd H₂O 补齐至 20 μL。PCR 反应条件^[9]为:94 °C 2 min 预变性;94 °C 50 s,58 °C 50 s,72 °C 50 s,扩增 25 个循环;最后延伸 72 °C 5 min。电泳后分析 PCR 条带。

1.2.5 测序验证 随机抽样选取 PCR 扩增产物各 50 μL,送北京金维智生物技术有限责任公司完成测序,并与 PCR 电泳结果比较。

1.3 统计分析 应用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理;基因频率采用基因直接计数法进行计算,研究对象与 Hardy-Weinberg 平衡的符合程度、ACE 基因 I/D 各基因型多态性分布、组间基因型及等位基因频率的比较采用 χ^2 检验,以 OR 值及 95% CI 表示相对风险度, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本特征(表 1) 病例组共 166 例,年龄 42 ~ 76 岁,平均(52.9 ± 8.3)岁。对照组共 120 人,年龄 41 ~ 86 岁,平均(53.7 ± 9.1)岁。2 组人群在年龄、性别、受教育程度和饮酒分布差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 ACE 基因多态性与缺血性脑卒中关系 病例组 ACE 基因型的频率分别为:D/D 型 71.1% (118/166),I/D 型 24.7% (41/166),I/I 型 4.2% (7/166),等位基因 I/D 的频率分别为 16.6% (55/332) 和 83.4% (277/332),符合 Hardy-Weinberg 平衡

($\chi^2 = 1.884, P = 0.390$)。对照组 ACE 基因型的频率分别为:D/D 型 50.8% (61/120),I/D 型 41.7% (50/120),I/I 型 7.5% (9/120),等位基因 I/D 的频率分别为 28.3% (68/240) 和 71.7% (172/240),符合 Hardy-Weinberg 平衡($\chi^2 = 0.081, P = 0.960$)。缺血性脑卒中的病例组 D/D、I/D、I/I 3 种基因型频数分别为 118、41、7,而对照组则分别为 61、50、9,病例组 I/D 基因型比率及 I 等位基因频率均小于对照组($\chi^2 = 12.20, P = 0.001$),携带 D/D 基因型个体患缺血性脑卒中的风险为 I/I 型和 I/D 型基因型携个体的 2.38 倍(95% CI = 1.463 ~ 3.872) 和 2.78 倍(95% CI = 1.914 ~ 4.167),差异有统计学意义($\chi^2 = 12.20, P = 0.001$)。

表 1 病例组与对照组一般人口学特征分布

特征	病例组 (n = 166)		对照组 (n = 120)		χ^2 值	P 值
	例数	%	例数	%		
年龄(岁)	≤55	103	79		0.43	0.511
	>55	63	41			
性别	男性	92	68		0.04	0.834
	女性	74	52			
教育程度	初中及以下	102	81		2.82	0.244
	中专、高中	45	32			
	大专及以上	19	7			
BMI(kg/m ²)	≤25	113	61		8.69	0.003
	>25	53	59			
吸烟	是	127	53		31.23	0.001
	否	39	67			
饮酒	是	90	53		2.81	0.091
	否	76	67			
血脂异常	是	108	42		25.24	0.001
	否	58	78			

2.3 缺血性脑卒中危险因素 logistic 分析(表 2)

以是否患有缺血性脑卒中为因变量,以单因素分析中有统计学意义的吸烟、血脂异常、ACE 基因 I/D 多态性与 BMI 4 个因素进行逐步法 logistic 回归分析。吸烟、血脂水平、ACE 基因 I/D 多态性以及 BMI 均是缺血性脑卒中的独立危险因素。

表 2 缺血性脑卒中影响因素 logistic 回归分析

因素	参照组	β	S_x	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
吸烟	否	1.717	0.208	68.142	0.000	5.568	3.704 ~ 8.370
血脂水平	异常	1.138	0.136	70.018	0.000	3.121	2.390 ~ 4.074
ACE 基因 I/D 多态性	I/I	0.739	0.141	27.469	0.000	2.094	1.588 ~ 2.760
	I/D	0.869	0.201	31.425	0.000	2.243	1.786 ~ 3.015
BMI(kg/m ²)	>25	0.531	0.175	9.207	0.002	1.701	1.207 ~ 2.396

3 讨论

人类 ACE 基因位于常染色体 17q23,基因长度大约为 21 Kb,由 26 个外显子和 25 个内含子组成,

人群中存在 3 种不同基因型,DD 型、ID 型和 II 型。研究表明,个体间血浆 ACE 活性的 28% ~ 44% 归因于 ACE 基因 I/D 多态性,D 等位基因共显性与血浆 ACE 活性密切相关^[10]。本研究结果表明,缺血性

脑卒中的病例组携带 D/D 基因型个体患缺血性脑卒中的风险为携带至少一个 I 等位基因的基因型携带个体的 2.38 倍,并且多因素非条件 logistic 回归分析结果同样显示,调整吸烟、血脂水平异常及 BMI 等因素后,ACE 基因 I/D 多态性仍是缺血性脑卒中的独立危险因素($OR_{I/I} = 2.094$ 和 $OR_{I/D} = 2.243$)。

参考文献

- [1] Szolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, et al. Evaluation of the interactions of common genetic mutations in stroke subtypes [J]. J Neurol, 2002, 249: 1391 - 1397.
- [2] 吴艳, 张晓雷. 4 种给药方案治疗急性脑梗死的成本 - 效果对比研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2010, 31 (1): 57 - 58.
- [3] 马传武, 谢谋华. 中西医结合治疗急性脑梗死临床观察 [J]. 中国实用医学杂志, 2012, 28 (12): 1014 - 1015.
- [4] 郭淑霞, 李娜, 丁毓磊, 等. 哈萨克族居民高血压与 ACE 和 AT1 R 基因多态性 [J]. 中国公共卫生, 2010, 26 (3): 259 - 261.
- [5] Tao HM, Shao B, Chen GZ. Meta-analysis of the ACE gene polymorphism in cerebral infarction [J]. Can J Neurol Sci, 2009, 36 (1): 20 - 25.
- [6] 韩胜红, 程锦泉, 张岚, 等. 脂蛋白脂酶 D8S282 等位基因与缺血性脑卒中关系 [J]. 中国公共卫生, 2010, 26 (2): 216 - 217.
- [7] Bruno A, Saha C, Williams LS, et al. Percent change on the National Institutes of Health Stroke Scale: a useful acute stroke outcome measure [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2009, 18 (1): 56 - 59.
- [8] Gormley K, Bevan S, Markus HS. Polymorphisms in genes of the renin-angiotensin system and cerebral small vessel disease [J]. Cerebrovasc Dis, 2007; 23 (2 - 3): 148 - 155.
- [9] Baghai TC, Binder EB, Schule C, et al. Polymorphisms in the angiotensin converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism [J]. Mol Psychiatry, 2006, 11: 1003 - 1015.
- [10] 栗文彬, 刘学东, 王波, 等. 缺血性脑卒中短期预后及影响因素分析 [J]. 中国公共卫生, 2008, 24 (4): 454 - 455.

收稿日期: 2013-04-07

(韩仰欢编校)

· 调查报告与分析 ·

大连市居民门诊服务需要与需求分析

徐曼, 周令, 陈麒, 盛立英, 孙扬, 田丽娟, 王虹, 王婷婷

摘要:目的 了解大连市居民门诊服务需求现状及影响因素。方法 采用多阶段分层整群随机抽样的方法,对 13 521 名年龄 ≥ 15 岁的居民进行家庭健康询问调查。结果 被调查居民 2 周患病率为 8.20%,影响因素为性别、年龄、婚姻状况、文化程度、就业状况、慢性病;2 周患者就诊率 64.02%,2 周患者未就诊比例为 35.98%,其中 73.68% 采取自我医疗,26.32% 的未就诊患者未采取任何治疗措施,影响居民门诊服务有效需求的主要原因是自感病轻与经济困难。结论 高龄与患慢性病是增加居民门诊服务需要量的主要因素,居民门诊服务需求有提升空间。

关键词: 2 周患病率;门诊服务需要;门诊服务需求

中图分类号: R 197.1 文献标志码: A 文章编号: 1001-0580(2014)09-1207-03 DOI: 10.11847/zgggws2014-30-09-32

Need and demand of outpatient service among residents in Dalian city

XU Man, ZHOU Ling, WANG Ting-ting, et al (Department of Social Medicine and Health Management, School of Public Health, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning Province 116044, China)

Abstract: Objective To examine the status and impact factors of outpatient service among residents of Dalian city, Liaoning province. **Methods** Multi-stage stratified cluster random sampling was used to select 13 521 inhabitants aged ≥ 15 years for a home visit questionnaire survey on health and medical service conditions. **Results** Among the participants of the survey, the two-week disease prevalence rate was 8.20% and the influencing factors of the prevalence rate were gender, age, marriage, education, employment status and chronic disease. The two-week patients' outpatient visit rate was 64.02% and the rate of the residents with illness but without outpatient visit in two weeks was 35.98%. Of the residents with illness but without outpatient visit in the two weeks, 73.68% had self-medication and 26.32% did not receive any medication. The major factors affecting the effective need were self-perceived minor condition of the disease and economic consideration. **Conclusion** The main influencing factors of outpatient service need are older age and suffering from chronic diseases among the residents of Dalian city and there is a potential improvement in outpatient service demand for the residents.

Key words: two-week disease prevalence rate; outpatient service need; outpatient service demand

作者单位: 大连医科大学公共卫生学院, 辽宁 大连 116044

作者简介: 徐曼 (1988 -), 女, 河北保定人, 硕士在读, 研究方向: 卫生事业管理。

通讯作者: 周令, E-mail: zhoulings06009@163.com

数字出版日期: 2014-8-8 9:16

数字出版网址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20140808.0916.032.html>