

· 临床论著 ·

老年高血压病患者中医证型与 IL-6 基因 rs1800796 位点多态性的相关性研究

赵外荣 胡春蕊 郁丘婷 金佳虹 周忠焱 陈昕琳

摘要 目的 调查上海市老年高血压病患者证型分布规律并探讨中医证型与 IL-6 基因 rs1800796 位点多态性之间的相关性。**方法** 2013 年 3—12 月收集上海市 4 个社区老年高血压病患者 651 例,并进行辨证分型,收集患者一般资料。采集患者血样,分析 IL-6 基因 rs1800796 位点基因多态性与中医证型相关性。**结果** 651 例老年高血压病患者证型分布依次为阴虚阳亢证(211/651, 32.41%)、痰瘀互结证(156/651, 23.97%)、肝火亢盛证(154/651, 23.66%)、肾气亏虚证(130/651, 19.97%)。不同证型间男女比例不同($P < 0.01$), 男性患者肝火亢盛证(87/285, 30.53%)为主要证型, 女性患者阴虚阳亢证(135/366, 36.89%)为主要证型。老年高血压病患者 IL-6 基因 rs1800796 位点基因型分布依次为 CC(329/651, 50.54%), GC(280/651, 43.01%), GG(42/651, 6.45%)。不同证型之间 IL-6 基因 rs1800796 位点基因型分布差异有统计学意义($\chi^2 = 18.457, P = 0.005$), 痰瘀互结证 GC 型为主要基因型, 其余证型 CC 型为主要基因型。**结论** 老年高血压病 IL-6 基因 rs1800796 位点基因型与中医证型存在一定的关联性, IL-6 基因 rs1800796 位点 GC 型有可能是老年高血压病痰瘀互结型的易感基因。

关键词 老年高血压病; 中医证型; 白介素 6; 基因多态性

Correlation Study between Chinese Medicine Syndrome and Interleukin-6 rs1800796 Gene Polymorphisms in Elderly Hypertensive Patients ZHAO Wai-rong, HU Chun-ru, YU Qiu-ting, JIN Jia-hong, ZHOU Zhong-yan, and CHEN Xin-lin *Cardiology Department, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200032)*

ABSTRACT Objective To investigate the distribution of Chinese Medicine (CM) syndrome in Shanghai elderly hypertensive patients and to explore the correlation between CM syndrome and interleukin-6 (IL-6) rs1800796 gene polymorphism. **Methods** From March 2013 to December 2013, totally 651 elderly hypertensive patients were recruited from four communities in Shanghai. The patients were classified according to syndrome differentiation, their general information and blood samples were collected. The correlation between IL-6 rs1800796 gene polymorphism and CM syndromes were analyzed. **Result** The syndrome type distribution in 651 elderly hypertensive patients were sequenced as yin deficiency and yang excess syndrome (211/651, 32.41%), phlegm-stasis syndrome (156/651, 23.97%), Gan-fire excess syndrome (154/651, 23.66%), Shen qi deficiency syndrome (130/651, 19.97%). The proportion of male and female patients with different syndromes was different ($P < 0.01$). In male patients, the main syndrome was Gan-fire excess (87/285, 30.53%). In female patients, the main syndrome was yin deficiency and yang excess (135/366, 36.89%). In elderly hypertensive patients, the genotype of IL-6-rs1800796 was sequenced as CC (329/651, 50.54%), GC (280/651, 43.01%), GG (42/651, 6.45%). The genotype distribution of IL-6 rs1800796 between different syndromes were different ($\chi^2 = 18.457, P = 0.005$). The main IL-6-rs1800796 genotype of phlegm-stasis syndrome was GC,

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(No. 81603549); 上海申康医院发展中心慢性病综合防治项目(No. SHDC12015313); 上海市科学技术委员会科研计划项目(No. 16ZR1437600)

作者单位: 上海中医药大学附属龙华医院心病科(上海 200032)

通讯作者: 陈昕琳, Tel: 021-64385700, E-mail: heal7374@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190326.162

and the main IL-6-rs1800796 genotype of other three syndromes was CC. Conclusions There is a certain correlation between elderly hypertension and IL-6-rs1800796 genotype. IL-6-rs1800796 GC type may be a susceptibility gene for phlegm-stasis syndrome in elderly hypertension.

KEYWORDS elderly hypertension; Chinese Medicine syndrome; interleukin-6; gene polymorphism

高血压病是全球心血管病领域内的重大公共卫生问题^[1],全球范围内约 14% 的过早死亡、47% 的缺血性心脏疾病以及 54% 的中风患者由高血压病所引起,给人民生活造成了极大的负担^[2]。目前我国老年人(≥60 岁)高血压病的患病率大约为 50%,而治疗率和血压控制达标率仅为 32.2% 和 7.6%^[3]。2018 年欧洲高血压指南中提出,老年高血压病患者常伴随诸多并发症,在发病学及临床表现有自身特点,需要更为个体化的治疗策略和方案^[4]。

高血压病是一种具有清晰表观遗传因素的慢性疾病,炎症和内皮功能障碍在持续性血压升高中起着重要作用^[5]。白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)是目前研究较多的炎症反应细胞因子,IL-6 基因多态性与血压密切相关,参与了高血压病发生发展的全过程^[6]。本研究通过对上海市 4 个社区老年高血压病患者的证型与 IL-6 基因 rs1800796 位点多态性关系进行分析,以期在基因水平探讨老年高血压病中医辨证分型物质基础,为中医辨证防治老年高血压病提供更多的客观依据。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照《中国高血压防治指南 2010》^[7]制定。中医证候诊断标准参照中华中医药学会发布的《中医内科常见病诊疗指南—西医药疾病部分》^[8]和《中药新药临床研究指导原则》^[9]制定^[9],将高血压病主要分为:肾气亏虚证、痰瘀互结证、肝火亢盛证、阴虚阳亢证。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合原发性高血压病西医和中医证候诊断标准;(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)合并肝肾疾病、呼吸系统或精神病患者;(2)合并自身免疫性疾病;(3)合并血液系统疾病;(4)合并其他遗传性疾病;(5)肿瘤、妊娠或哺乳期妇女等。

3 一般资料 2013 年 3—12 月收集上海市斜土、仙霞、曹杨、华泾 4 个社区老年高血压病患者共 651 例。制定临床调查问卷,由副高或以上级别医生指导培训合格调查专员进行资料收集,包括年龄、性别、病程、身高、体重、家族史、合并症、吸烟、饮酒等,汞柱血压计测量血压,计算体重指数(body mass in-

dex, BMI) = 体重(kg)/身高²(m²)。651 例老年高血压病患者年龄 60 ~ 93 岁,平均年龄(72.90 ± 8.46)岁;男性患者 285 例(43.78%),女性患者 366 例(56.22%);病程 0.5 ~ 52 年,平均(12.93 ± 11.14)年;171(26.27%)例有高血压病家族史;BMI 17.97 ~ 36.16 kg/m²,平均(24.96 ± 3.77) kg/m²。本研究通过上海中医药大学附属龙华医院医学伦理委员会伦理审查, No. 2016LCSY043。

4 观察指标及方法

4.1 中医证候辨证 在 2 名副高或以上级别医生指导下进行,每个社区培训 2 名主治中医师进行辨证,意见不统一时向上级医师询问,并协商完成辨证分型。

4.2 IL-6 基因多态性检测 患者于入组当日清晨抽取空腹静脉血,取 EDTA 抗凝全血 2 mL,取参照 QIAGEN 的 flexigene DNA kit 试剂盒(QIAGEN, 货号:51206)提取 DNA,运用基因多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)检测技术平台,采用多重 PCR 对 IL-6 基因 rs1800796 位点 DNA 进行基因多态性检测,PCR 扩增所用的引物序列(上海生工生物工程公司合成)为:L:GCACAGAGAGCAAAGTCCTC,R:AGCTGAAGTCATGCACGAAG。反应总体积 10 μL,扩增程序为:95 °C 15 min;94 °C 40 s,63 °C 1 min,每个循环下降 0.5 °C;72 °C 1.5 min,15 个循环;94 °C 40 s,56 °C 40 s,72 °C 1.5 min,25 个循环;72 °C 8 min;结束后 4 °C 保存。限制性内切酶消化后,进行凝胶电泳 EB 染色,最后进行基因分型。

5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料满足正态性分布且方差齐时采用单因素方差分析,非正态分布或方差不齐时用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,采用 Hardy-Weinberg 平衡检验基因型分布。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 不同证型患者性别、年龄、BMI 比较(表 1) 651 例老年高血压病患者证型分布依次为:阴虚阳亢证(211/651, 32.41%)、痰瘀互结证(156/651,

23.96%)、肝火亢盛证(154/651, 23.66%)、肾气亏虚证(130/651, 19.97%)。不同证型间男女比例不同($P < 0.01$), 男性患者常见证型依次为肝火亢盛证(87/285, 30.53%)、阴虚阳亢证(76/285, 26.67%)、痰瘀互结证(68/285, 23.86%)、肾气亏虚证(54/285, 18.95%), 女性患者常见证型依次为阴虚阳亢证(135/366, 36.89%)、痰瘀互结证(88/366, 24.04%)、肾气亏虚证(76/366, 20.77%)、肝火亢盛证(67/366, 18.31%)。各证型年龄及 BMI 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 不同证型老年高血压病患者性别、年龄、BMI 比较

证型	例	性别 (例,男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)
肝火亢盛	154	87/67	73.75 \pm 6.46	24.93 \pm 3.67
阴虚阳亢	211	76/135	74.64 \pm 6.47	24.85 \pm 3.74
痰瘀互结	156	68/88	74.30 \pm 7.63	24.92 \pm 3.52
肾气亏虚	130	54/76	74.34 \pm 6.86	25.02 \pm 3.84
<i>P</i>		0.001	0.628	0.398

2 不同证型 IL-6 基因 rs1800796 位点基因型分布比较(表 2) 不同证型老年高血压病患者 IL-6 基因 rs1800796 位点均符合 *Hardy-Weinberg* 平衡检验($P > 0.05$), 所有研究对象来自同一个群体, 具有本地区群体代表性。老年高血压病患者 IL-6 基因 rs1800796 位点基因型分布依次为 CC(329/651, 50.54%), GC(280/651, 43.01%), GG(42/651, 6.45%)。老年高血压病患者不同证型之间 IL-6 基因 rs1800796 位点基因型分布不同($P = 0.005$)。肝火亢盛证、阴虚阳亢证、肾气亏虚证均为 CC 型 > GC 型 > GG 型, CC 型为主要基因型; 痰瘀互结证 GC 型 > CC 型 > GG 型, GC 型为主要基因型。

表 2 不同证型 IL-6 基因 rs1800796 位点基因型分布比较 [例(%)]

证型	例	基因型		
		CC	GG	GC
肝火亢盛	154	73(47.40)	12(7.79)	69(44.81)
阴虚阳亢	211	120(56.87)	16(7.58)	75(35.55)
痰瘀互结	156	61(39.10)	9(5.77)	86(55.13)
肾气亏虚	130	75(57.69)	5(3.85)	50(38.46)
合计	651	329(50.54)	42(6.45)	280(43.01)
χ^2			18.457	
<i>P</i>			0.005	

讨 论

中医学没有高血压病名, 多归属“眩晕”、“头痛”

等病范畴。高血压病被认为是遗传与环境因素共同作用的结果, 慢性炎症反应在其发生、发展过程中起重要作用, 活化的免疫细胞分泌多种细胞因子参与了高血压病发生发展^[10]。IL-6 是一种具有多种生物学活性的促炎细胞因子, 在高血压病发生发展中起着重要的作用, 其可增加血黏滞度, 损伤血管内皮细胞, 促进血管平滑肌细胞增生, 收缩外周血管, 影响机体血压水平。IL-6 在血管发生和重构中发挥着多重功能, 在感染和损伤引起的炎症反应中起着重要的作用, 是造成心血管疾病发生和进展的重要因素之一^[11]。研究证实高血压病患者血清炎症因子水平明显高于健康人群, 且水平的高低与患者病情严重程度存在一定相关性^[12]。IL-6 基因多态性与高血压病等心血管疾病密切相关^[13]。人 IL-6 基因位于染色体 7p15~21, 长度约 5 kb, 有 5 个外显子和 4 个内含子, 通过对其编码区及上、下游序列的研究, 发现该基因的多态性主要存在于启动子区的 -597G/A、-572C/G(rs1800796 位点)、-174G/C、-373AnTn。付海霞等^[14]研究发现, 中国汉族人群中可能不存在 IL-6 基因 -174G/C 与 -597G/A 多态性, 他们与高血压病发病无关; -572C/G 多态性可能是中国汉族人群高血压病发病的遗传危险因素之一, 其可能通过对血清 IL-6 水平表达的影响增加个体高血压病的发病风险。因此, 本研究探讨不同中医证型高血压病患者 IL-6 基因 rs1800796 位点(C/G)分型分布情况。

本研究对上海市 4 个社区 651 例老年高血压病患者进行了辨证分型, 结果发现阴虚阳亢证例数最多(211/651, 32.41%), 其他研究也得出相似结果^[15,16]。老年高血压病基本病因病机为本虚标实, 《素问·阴阳应象大论》曰“年四十, 而阴气自半”, 随着年龄的增长, 脏腑功能减退, 先天元气耗损, 而致肝肾阴虚, 水不涵木, 此为本虚; 水不涵木, 则肝阳上亢, 阳化风动, 气血上冲, 此为标实。研究发现, 不同中医证型男女比例不同($P < 0.01$), 男性患者肝火亢盛证为主, 而女性患者阴虚阳亢证为主。研究老年高血压病证型分布规律, 对于老年高血压病防治具有重要意义。

“辨证论治”是中医学的精髓, 中医证型是辨证施治的核心。随着分子生物学技术的迅猛发展, 人们渐渐认识基因背景可能是证候形成的主要原因之一^[17]。“证”是疾病发生过程中不同阶段病因病机的高度概括, 则可能具有共同的物质基础, 而物质基础有可能反映在基因水平上^[18]。申维玺等^[19]出“证”的化学本质是蛋白质和肽以及证本质的分子标准, 证的本质是细胞内基因诱

生性表达的细胞因子,证的发病机制是细胞因子网络功能态平衡紊乱,如阴虚证的发生是 IL-1 和 TNF 基因表达增强,生物活性相对升高,引起细胞因子网络紊乱的结果。中医证候具有特定的基因组学基础,证候很可能是基因多态性和多功能基因异常表达的表型^[20]。

本研究发现,老年高血压病患者 IL-6 基因 rs1800796 位点 CC 和 GC 基因型占优势,并且不同证型之间 IL-6 基因型分布不同,痰瘀互结 GC 型为主要基因型,而阴虚阳亢、肾气亏虚及肝火亢盛 CC 型为主要基因型,说明 IL-6 基因 rs1800796 位点 GC 型可能是高血压病痰瘀互结型的易感基因。

本研究结果能够为高血压病精准治疗提供依据,但高血压病基因型在不同的种族人群以及不同地域之间呈现出较大差异^[21],仍需进一步大样本研究证实。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Dionne JM, Harris KC, Benoit G, et al. Hypertension Canada's 2017 guidelines for the diagnosis, assessment, prevention, and treatment of pediatric hypertension [J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33 (5): 577 - 585.
- [2] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2016》概要[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(6): 521 - 530.
- [3] 冯颖青,孙宁玲,李小鹰,等.老年高血压特点与临床诊治流程专家建议[J]. *中华高血压杂志*, 2014, 22 (7): 620 - 628.
- [4] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Kardiol Pol*, 2019, 77(2): 71 - 159.
- [5] Mao SQ, Sun JH, Gu TL, et al. Hypomethylation of interleukin-6 (IL-6) gene increases the risk of essential hypertension: a matched case-control study[J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31 (8): 530 - 536.
- [6] Fang C, Lei J, Zhou SX, et al. Association of higher resistin levels with inflammatory activation and endothelial dysfunction in patients with essential hypertension [J]. *Chin Med J*, 2013, 126(4): 646 - 649.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(8): 701 - 743.
- [8] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南 - 西医疾病部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 63 - 65.
- [9] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 74 - 75.
- [10] Liu SL, Yin YW, Sun QQ, et al. Genetic polymorphisms of interleukin-6 gene and susceptibility to coronary artery disease in Chinese population: Evidence based on 4 582 subjects [J]. *Hum Immunol*, 2015, 76(7): 505 - 510.
- [11] 赵外荣. 中医药对心血管疾病中 IL-6 表达水平的影响研究进展[J]. *内蒙古中医药*, 2015, 34(6): 110 - 111.
- [12] 刘凤敏,张艳敏. 炎症与老年原发性高血压病的关联机制研究进展[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(29): 119 - 122.
- [13] Weiss TW, Arnesen H, Seljeflot I. Components of the interleukin-6 transsignalling system are associated with the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and arterial stiffness [J]. *Metabolism*, 2013, 62(7): 1008 - 1013.
- [14] 付海霞,张嘉莹,赵子牛,等. 白细胞介素-6 基因多态性及血清水平与原发性高血压的关系[J]. *第三军医大学学报*, 2007, 29(18): 1797 - 1800.
- [15] 俞帼英. 上海市某社区老年高血压患者中医证型分布及临床特点调查[J]. *中国老年保健医学*, 2017, 15 (2): 61 - 62.
- [16] 程苗苗,王承龙. 1 018 例老年高血压病患者中医证型分布及相关因素分析[J]. *江苏中医药*, 2015, 47(1): 34 - 36.
- [17] 董昌武,高尔鑫. 从易感基因多态性探讨原发性高血压病中医证候实质的思考[J]. *中医杂志*, 2006, 47 (12): 42 - 43.
- [18] 童福易,赖仁胜,张树鹏. 论基因组学技术在中医药学中的应用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(12): 1708 - 1713.
- [19] 申维玺,孙燕. 论中医证的化学本质是蛋白质和肽及证本质的分子标准[J]. *中国中西医结合杂志*, 1999, 19 (11): 696 - 698.
- [20] 尹耀慧,易振佳,金益强. 证候基因组学深入研究的思考[J]. *湖南中医杂志*, 2006, 22(6): 1 - 2.
- [21] Karaman E, Urhan KM, Bayramoglu A, et al. Investigation of relationship between IL-6 gene variants and hypertension in Turkish population [J]. *Cytotechnology*, 2015, 67(6): 947 - 954.

(收稿: 2018 - 10 - 22 在线: 2019 - 04 - 07)

责任编辑: 邱禹