维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)04-0503-03

肾素—血管紧张素系统基因多态性与原发性高血压

孙 琦[1] 综述； 柳 青[1]，雷 寒[2] 审校

(1. 重庆医科大学临床学院中心实验室；2. 重庆医科大学临床学院心内科，重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R544.1 【文献标识码】B 【收稿日期】2001-11-29

Gastroenterol, 1999;116:804-812. （下转第505页）

高血压是一种严重危害人类生命健康的常见疾病，遗传因素与环境因素共同参与其发病过程。尤其在原发性高血压（essential hypertension, EH）的发病中遗传因素较环境因素更为重要。肾素—血管紧张素系统（renin-angiotensin system,RAS）在维持正常血压和电解质平衡中起着十分重要的作用，因此对RAS基因的研究已成为EH候选基因研究的重点。RAS主要的基因已被描述和定位，包括肾素基因、血管紧张素原基因、血管紧张素转换酶基因和血管紧张素II受体基因。本文主要综述RAS基因多态性与EH相关性方面的研究进展。

1 肾素基因（renin gene, REN）

肾素本质上属于天门冬酰蛋白类，可特异地切割血管紧张素原，使之变为血管紧张素Ⅰ。它是肾素-血管紧张素系统的激活限速酶，所以肾素基因被列为高血压病研究的重要候选基因。人类肾素基因位于1q21.3-32.3,全长约12.5kb，有10个外显子和9个内含子。目前，已发现肾素基因内存在BglⅠ（第一内含子）、HindⅢ和BglⅡ（均位于3’侧链区）、TaqⅠ（5’侧链区）等多个限制性片段长度多态性（restriction fragment length polymorphism, RFLP）。Frossard[1]等运用PCR方法扩增肾素基因第一内含子的核苷酸序列，用BglⅠ酶切扩增产物，发现BglⅠ酶切位点的存在能增加阿联酋人和患高胆固醇血症的高加索人对EH的遗传易感性。Chiang[2]等在对中国人群的研究中运用HindⅢ-RFLP方法检出了8.7kb和6.2kb两种酶切片段，高血压组的8.7kb等位基因频率高于血压正常组。三种基因型（8.7/8.7,8.7/6.2,6.2/6.2）频率在两组间存在明显差异，故认为REN的HindⅢ的RFLP与中国人群的高血压相关。但是Zee等以澳大利亚人群为研究对象，所得结果却与之相悖。因此，肾素基因与EH的关系尚待进一步研究。

2 血管紧张素原(angiotensinogen，AGT)基因

血管紧张素原是RAS系统最重要的组成成分，是血管活性物质血管紧张素II的唯一前体物质。血管中AGT的浓度从根本上影响着血管紧张素I和血管紧张素II的生成，因而对于血管抗性和血压的维持发挥着重要作用。它是目前最有代表性、研究最多的血压调节候选基因。

2.1 AGT基因编码区基因多态性

人AGT基因位于1q42-43，cDNA序列全长1030bp，基因组全长12kb,共有5个外显子和4个内含子,是单拷贝基因。1992年 Jeunemaitre等筛查了整个基因组 AGT基因序列,发现在密码子235位上存在蛋氨酸 (M)到苏氨酸 (T)的替换以及174位上苏氨酸(T)到蛋氨酸(M)的替换，高血压患者中235T等位基因发生频率远高于正常对照组,235T与血中AGT水平升高相关。作者认为这一突变可能与高血压形成有关。174M突变在较严重的高血压患者中也得到了相似的结论。但Caulfield[3]等的研究表明：英国的63个高血压受累同胞对家庭中，AGT基因与高血压明显相关，但是235T突变体却与高血压无明显相关。Niu[4]等用传递不平衡（TDT）的方法对中国安徽的315个核心家系进行研究，结果并不支持M235T和T174M和原发性高血压易感基因连锁。以上结论不一的原因可能与地区差异、种族差异及样本的选择有一定关系。

2.2 AGT基因5’一调控区基因多态性

2.2.1 G (-6) A多态性

AGT基因表达主要受转录调控区的影响。1996年，Yanai等发现在AGT基因转录起始位点上游 (-25)～(-1)位点间存在AGT核心启动子结合因子 1(hAG core promoter binding factor 1，AGCF1)的结合位点—hAG核心启动子元件 1(hAG core promoter element 1，AGCE1)。AGCF1与 AGCE1序列结合，影响 AGT基因转录起始。AGCE1位于 TATA盒和转录起始位点之间。它对AGT转录起始及基因表达方式都有重要作用。体外实验表明，AGCE1上(-6)位点G→A的突变可以直接影响AGT基因基础转录速率。1997年，Inone等人实验发现 A(-6)与 T235多态紧密连 ,并且这种单倍型在高加索人群中占主要形式。鉴于 A(-6)与 T235紧密连锁，关于T235的所有连锁相关关系都可顺延给 A(-6)，有可能 A(-6)直接引起高血压易感性。1997年Jeunemaitre等在法国高加索高血压家系成员 (477例)研究中也发现 A(-6)与 T235发生频率相同并且与 T235完全连锁不平衡。

2.2.2 A(-20)C和 C (-18) T多态性

Yanai等发现AGCE1位点以后又进一步对 AGCE1位点上

作者介绍：孙 琦（1973- ），女，硕士研究生，
主要研究方向：原发性高血压的分子遗传。

维普资讯 http://www.cqvip.com

的遗传突变与 AGT基因的转录调节的相互关系进行了研究。他们发现携带碱基 CTC或ATC（位于 -20 ~ -18位）的AGT基因转录活性是ATT单倍型的 2.5倍。1997年，Ishigami等研究了234个日本人中 A(-20)C多态与高血压的关系 ,认为它们之间存在较弱的相关性。Sato[5]等对日本人群中 AGCE1位点多态性进行了流行病学研究，发现 C(-18)多态型是一个高血压的独立遗传危险因子。他们推测 CTC或 ATC单倍型是人类患高血压病的遗传原因。因为它可以增加 AGCF1与AGCE1的亲和力 ,而最终通过提高 AGT基因转录活性来增加 AGT在血循环中的含量。在此研究中作者还发现 A(-20)C多态与 M235T位点高度连锁不平衡，而C(-18)多态与 M235T多态位点间连锁不平衡程度较弱。所有携带 CTC/ CTC单倍型的人其 AGT蛋白235位都是苏氨酸。这似乎提示 M235T多态与原发性高血压相关的原因是通过 AGCE1序列多态介导的。

2.2.3 其它

孟华等[6]应用PCR/SSCP及DNA序列分析法研究血管紧张素原基因5’-调控区序列基因多态性及其与中国汉族人群原发性高血压发病的相关性。发现在(-216)位点存在G→A碱基突变，AA型纯合子在病例组的频率较对照组高，该碱基突变可能会影响5’-调控区-216位点附近的启动子和顺式调控元件的功能，从而影响基因的表达水平。

另外，研究中还发现AGT基因的调控区有其它类型的突变，如T(-839)A，C(-776)T，C(-532)T，G(-386)A，G(-218)A等。但是在目前的研究中尚未发现这些突变与AGT基因的表达及高血压有关。

3 血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme，ACE)基因

ACE是RAS系统中的关键酶，通过生成具有强烈血管收缩作用的血管紧张素Ⅱ和灭活舒血管物质缓激肽起到促进血管收缩、刺激心肌和血管平滑肌增生的作用；而血管紧张素Ⅱ的基本生理功能是调节血压和维持体液电解质平衡，鉴于ACE在血压调节中的重要作用，ACE基因成为EH候选基因的研究重点之一。

人ACE基因位于17q23，总长为21kb，共有26个外显子和25个内含子。在16内含子上有一段287bp的插入(insertion, I)和缺失(deletion, D)多态性。不同的ACE基因型其血浆中ACE的水平和活性不同，DD型血浆ACE的水平和活性明显高于II型和ID型，在ACE基因的16内含子内可能存在一个参与血浆ACE分泌的调控基因，DD型失去287bp的片段，也就失去了对ACE基因的调控，使血浆ACE的水平增高，导致血浆血管紧张素Ⅱ增高，最终导致血管收缩血压增高[7]。

3.1 ACE基因多态性与原发性高血压的关系

诸多研究表明ACE基因I/D多态性与EH相关，D等位基因和DD基因频率增加是高血压发病易患因素。国内的一项研究表明高血压患者的DD基因型频率和D等位基因频率明显高于正常人群[8]，这一结果与Morise在调查日本人群ACE基因I/D多态性时发现DD基因型与原发性高血压显著相关的结论相符；Duru等的研究也提示白人D等位基因是高血压发病的危险因素。但是亦有一些不一致的结论。Sugiyma[9]等研究了701个男性（387个原发性高血压病人，314个正常对照）及542个女性（324个原发性高血压病人，218个正常对照）的ACE基因型，发现无论将男性和女性分别或合在一起，ACE基因I/D多态性与高血压均无显著关系。还有人报道ACE基因多态性与高血压无关。因此，ACE基因多态性与EH的关系尚需在不同人种中加以证实。

3.2 ACE基因多态性与原发性高血压并发症的关系

ACE基因不仅与原发性高血压密切相关，而且影响着高血压并发症及预后，D等位基因在高血压靶器官损害中起重要作用。我国高血压合并脑梗死病人ACE基因DD型及D等位基因的频率显著高于正常对照组及无心脑血管病的高血压病人，推测D等位基因是中国高血压病人脑梗死的重要遗传因子[10]。Rovira[11]等研究了ACE基因多态性对原发性高血压病人微量蛋白尿的影响，发现DD基因型尿蛋白比I/D型及I I型高，而且更依赖于血压水平，ACE基因I/D多态性是高血压肾脏并发症的一个基因标志。张强[12]等研究了原发性高血压病人群ACE基因I/D多态性与血管损害的关系，发现DD型基因病人容易出现心、脑、肾及眼底等中央脏器的血管并发症，所以在原发性高血压病人尤其是DD型ACE基因者早期进行ACE抑制剂的干预治疗十分重要。

4 血管紧张素II受体（angiotensin II receptor，ATR）基因

AGT在肾素的作用下生成血管紧张素I，再在ACE作用下生成血管紧张素II。后者必须与靶细胞表面的受体结合才能起作用。研究证明人类存在两种血管紧张素II受体，即血管紧张素II 1型受体和血管紧张素II 2型受体。

4.1 血管紧张素1型受体（angiotensin II type 1 receptor, AT1R）基因

AT1R广泛存在于血管平滑肌细胞、心肌、及肾脏等器官。在人体中血管紧张素II主要通过AT1R发挥作用，AT1R激活后引起水钠储留及血压升高，并介导细胞增殖和原癌基因表达等。人类AT1R基因位于3q21-25，编码区全长1kb，只有一个外显子，无内含子结构，能编码359个氨基酸。1994年，法国学者Bonnardeaux第一次使用PCR方法扩增了5个多态性（T573→C，A1062→C，A1166→C，G1517→T，A1878→G），并且在病例对照研究中发现只有A1166C（位于3’非翻译区的5’端）在高血压和正常组之间突变频率存在差异，高血压患者C1166等位基因频率显著高于对照组。但该多态对中国香港人高血压病的发生则未发现具有作用[13]，与澳洲老年单纯收缩期高血压和收缩、舒张期高血压亦无相关性[14]。结论多样化的原因可能与遗传异质性以及研究对象地域、种族不同有关。

维普资讯 http://www.cqvip.com

4.2 血管紧张素II 2型受体（angiotensin II type 2 receptor, AT2R）基因

人类AT2R基因位于Xq22-23，编码区无内含子结构，cDNA包括一含1089个碱基对的开放阅读框（ORF），编码363个氨基酸残基的蛋白质。有关AT2R基因多态性的研究还很少，目前主要集中在C3123A与高血压的关系上。Katsuya[1-5]等发现日本高血压病人人群中，AT2R基因 C3123A与年轻男性患者相关，而与年轻女性和老年男性无关。

5 结 语

综上所述，尽管人们对RAS基因多态性与原发性高血压的关系进行了大量的研究，但是至今未能得出明确的结论。这是因为高血压具有广泛的年龄、性别、地区和种族差异，有较大的遗传异质性，这给研究工作带来了很大的困难。随着分子生物学技术的进一步发展，通过扩大样本含量，对不同种族和地区的人群进一步加以研究,相信在不远的将来，这一谜底将被揭开。

参 考 文 献

[1] Frossard PM,Lestingany GG,Malloy MJ,et al. Human renin gene dimorphism associated with hypertension in two independent populations[J]. Clin Genet, 1999; 56(6): 428-343.

[2] Chiang FT, Hsu KL, Tseng CD, et al. Association of the renin gene polymorphism with essential hypertension in a Chinese population[J] .Clin Genet, 1997; 51(6):370-374.

[3] Caulfield M , Lavender P, Farrall M, et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension[J]. N Engl J Med, 1994; 330(23):1629-1633.

[4] Niu T, Yang J, Wang B, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms M235T/T174M: no excess transmission to hypertensive Chinese[J]. Hypertension, 1999; 33(2) :698-702.

[5] Sato N, Katsuya T, Rakugi H, et al. Association of Variants in Critical Core Promoter Element of Angiotensinogen Gene With Increased Risk of Essential Hypertension in Japanese[J]. Hypertension, 1997;30(3):321-325.

[6] 孟 华，邱长春，朱席琳. 血管紧张素原基因调控序列多态性与原发性高血压相关性分析[J]. 中国医学科学院学报，1996;18(5): 343-347.

[7] Tiret L, Rigat B, Visvikis,et al. Evidence from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels[J]. Am J Hum Genet, 1992; 51(1):197-205.

[8] 柳 青，雷 寒，王 曦. 血管紧张素转换酶基因型与重庆地区人群原发性高血压药物治疗的关系[J]. 中华医学遗传学杂志，2000;17(5):340-342.

[9] Sugiyama T, Morita H, Kato N, et al. Lack of sex-specific effects on the association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and hypertension in Japanese[J]. Hypertes Res, 1999; 22(1):55-59.

[10] 沈 丹，哈黛文. 血管紧张素转化酶基因多态性与高血压病合并脑梗塞的探讨[J]. 中华医学遗传学杂志，1998; 15(3):136-138

[11] Rovira E, Chaves FJ, Julve R, et al. Insertion/deletion polymprphism of the gene encoding for angiotensin-converting enzyme and microalbuminura in essential arterial hypertension [J]. Med Clin Barc, 1999;112(19):726-730.

[12] 张 强，辛培玲，潘 光，等. 原发性高血压人群血管紧张素转化酶基因多态性与血管损害相关性的研究[J]. 高血压杂志，1999;7(2):128-130.

[13] Thomas GN, Young RP, Tomlinson B, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and hypertension in Hong Kong Chinese[J]. Clin Exp Hypertens, 2000;22(1):87-89.

[14] Liyou N, Davis D, James K, et al. The A1166C mutation in the angiotensin II type I receptor and hypertension in the elderly [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1999; 26(7):525-526.

[15] Katsuya T, Higaki J, Ishi Kawa K, et al. Genetic analysis of candidate gene polymorphisms in elderly hypertension[J] . Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 1999; 36(8):547-552.

(上接第502页)

[25] Blanchard TG, Czinn SJ, Nedrud JG, et al. Host response and vaccine development to Helicobacter pylori infection[J]. Curr Top Microbiol Immunol.1999;241:181-213.

[26] Gomez-Duarte OG, Lucas B, Yan Z, et al. Ureas subunits A and B delivered by attenuated salmonella typhimurium vaccine strain protects mice against gastric colonization by Helicobacter pylori[J]. Vaccine, 1998;16:460-471.

[27] Chiara P, Rossl M. Marchetti M, et al. Therapeutic intragastric vaccination against Helicobacter Pylori in mice eradicates an otherwise chronic infection and confers protection against reinfection. Infect Immun,1997; 65(12):4996-5002.

[28] Mattapallil JJ, Dandekar S, Canfild DR, et al. A predominant Th1 of immune response is induced early during acute Helicobacter pylori infection in rhesus macaques[J]. Gastroenterol , 2000;118:307-315.

[29] Ikewaki J, Nishizono A, Goto T, et al. Therapeutic oral vaccination induces mucosal immune response sufficient to eliminate long-term Helicobacter pylori infection[J]. Microbiol Immunol,2000;44(1):29-39.

[30] 范学工，刘征波. 幽门螺杆菌感染的免疫发病机制[J]. 世界华人消化杂志，1998;6:155-157.

[31] 彭孝伟. 幽门螺杆菌特异的免疫反应与基因检测[J]. 世界华人消化杂志，2000;8(5):553-554.