

血管紧张素原基因多态性与心血管疾病

冯全洲 李天德

随着人们对肾素血管紧张素系统在人体生理及病理作用认识的深入,由遗传决定的该系统的基因多态性对心血管疾病的影响也引起了人们的重视。血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)作为体内唯一的血管紧张素前体,其基因多态性对心血管疾病的影响也是近年来人们研究的热点之一,现将这方面的研究作一综述。

1 AGT 的基因多态性

血管紧张素原基因位于染色体的1q42-43位置。AGT 基因变异有多种^[1],目前发现与心血管疾病有关的主要有两种:(1)在AGT 基因的第2个外显子的+704位置上的胸腺嘧啶核苷酸变成了胞嘧啶核苷酸,导致第235个密码子编码的甲硫氨酸(M)变成了苏氨酸(T),即M235T。这样,由于第235密码子编码的氨基酸不同就形成了两个等位基因235M(野生型)和235T(变异型)在人群中构成3种基因型:纯合子235MM,235TT,和杂合子235MT型;(2)在AGT 基因的第2个外显子的+521位置上的胞嘧啶核苷酸变成了胸腺嘧啶核苷酸,导致第174个密码子编码的苏氨酸(T)变成了甲硫氨酸(M),即T174M。这样由于第174密码子编码的氨基酸不同也形成了两个等位基因174T(野生型)和174M(变异型),在人群中构成3种基因型:纯合子174TT,174MM和杂合子174MT型。目前研究较多的是M235T多态性对心血管疾病的影响。

2 AGT 基因多态性对心血管疾病的影响

AGT 基因多态性对心血管疾病的影响主要在于增加冠心病和高血压的危险性。

2.1 冠心病 235T 等位基因在冠心病人群的频率显著高于一般人群。Katsuya 等^[2]在高加索人中研究发现,235TT 纯合子能显著增加冠心病患者的危险性(odds ratio 1.7, $2p=0.0008$),在心肌梗塞患者更显著(odds ratio 1.8, $2p=0.009$),去除了其它冠心病危险因素如:性别、年龄、血压、血脂等因素影响后,235T 对冠心病的危险因子估计值增加至2.6($2p<0.001$),在心肌梗塞患者增加至3.4($2p<0.001$);在日本人中,Ishigami 等^[3]发现M235T 基因型在82名冠脉硬化(冠脉造影至少有一支冠脉内径狭窄>25%)患者与160名对照有显著差异($P<0.01$),冠脉硬化组235TT 型较多,认为235T 等位基因有增加冠脉硬化危险性的作用;Kamitani 等^[4]也发现235TT 型在心肌梗塞患者的频率显著高于对照组,与235MM,235TM 型相比235TT 型患者心肌梗塞的相对危险性估计值达1.75(95%CI 1.00~3.06),M235T 多态性纯合子235TT 型和血管紧张素转换酶(ACE)缺失/插入多态性缺失型纯合子联合,

进一步增加心肌梗塞的危险性。但该研究并未发现235T 等位基因增加冠脉球囊成形术后再狭窄的危险性;在国内,陈德等^[5]也报道235TT 纯合子是心肌梗塞的一个独立危险因素。然而,Yamakawa 等^[6]对日本人的研究却并未发现M235T 多态性与冠心病心肌梗塞有关。该研究所用的M235T 多态性基因型的测定方法与文献[2-4]的方法不同,是否是由于方法不同导致结果不同尚不清楚。

2.2 高血压 1992年Jeunenaitre 等^[1]在盐城和巴黎两个地区人群中研究了AGT 基因的多个位点变异,发现M235T 和T174M 变异与高血压有关:在高血压患者235T 和174M 等位基因的频率显著高于对照组,235TT 纯合子较235MM 纯合子血浆AGT 浓度显著升高。随后一些研究在不同的地区和人群发现这两个位点基因变异与高血压有关,但也有些研究结果不尽相同^[7-14];Hegele 等^[7]在741个Hutterites 人中调查了ACE、AGT 基因多态性和高血压的关系,发现收缩压改变与T174M 有显著关系:男性174MM 纯合子者收缩压较高;而血压与M235T 无关。Tiret 等^[8]在巴黎的一项研究表明,235T 等位基因在高血压人群中多见,而T174M 多态性与高血压无关。Iwai 等^[9]在日本人中研究发现,年龄<50岁亚组M235T 可作为收缩、舒张压的预测指标。Hegele 等^[10]在土著加拿大人中研究也发现235T 等位基因与收缩压显著升高有关;Sato^[11]和Hata 等^[12]分别在日本人研究发现235T 等位基因是高血压的危险因子。而Fernandez 等^[13]在一组西班牙人的研究中并未发现M235T、T174M 多态性与高血压病或靶器官损害有关;Vasku 等^[14]在捷克人的研究中发现单纯M235T 多态性与高血压无关,但M235T 多态性和ACE 缺失/插入多态性联合作用与高血压相关:高血压多为同时有ACE 缺失纯合子和235M 纯合子基因型者,而正常血压多为同时具有ACE 插入纯合子和235T 纯合子基因型者。国内梁英姿等^[15]在天津地区人群中研究发现:AGT 基因235位点蛋氨酸编码中的腺嘧啶核苷酸因变异被胞嘧啶核苷酸取代后形成的等位基因与高血压有关,此等位基因在高血压人群显著高于普通人群。

在不同种族的人群中M235T、T174M 变异等位基因分布的频率不同。在黑人中235T 等位基因的频率(86.7%),约是高加索白人(44%~52%)的两倍,而174等位基因在黑、白人中间接近^[16,17],吴雅冬等^[18]在佳木斯地区109人中作了AGT 基因的调查,发现中国人T235等位基因频率(74.31%)和美国黑人、日本人无显著差异,而显著高于美国白人、墨西哥人和法国人。尽管在黑人中并未发现M235T 变异在高血压和非高血压人群之间的差异,可能是235T 等位基因在黑人中比较普遍,不足以作为高血压病的遗传标记,但有调查表明美国黑人中高血压的发病率显著高于白人,从另一个侧面反映了235T 的致高血压作用。

作者单位:100853北京,解放军总医院心内科

在AGT基因多态性对高血压病的治疗影响方面: Schunkert等^[19]在以人群为基础的队列研究中发现: 235T等位基因在所研究的白人中与降压药的应用有关。235T等位基因携带者多数在接受降压治疗, 并且多数是用两种或两种以上降压药物联合治疗。因此, 认为235T等位基因测定可作为临床上原发性高血压的一个遗传标记, 指导高血压病的治疗, 但该研究未发现T174M多态性与高血压和降压药应用有关。然而, Beige等^[20]在高血压患者中了解M235T多态性对高血压程度和药物疗效的影响时, 发现M235T多态性与患者的平均动态血压无明显关系, 已治疗患者的用药数量、未治疗患者的血压水平在不同的基因型之间无显著差异。

继Jeunemaitre等^[11]发现AGT基因与高血压有连锁关系之后, Caulfield等^[16, 21]分别在白人和黑人的研究中均发现AGT基因与原发高血压存在着连锁关系。Atwood等^[22]在美籍墨西哥人中研究也发现这种关系存在。然而, 后两者的研究并未发现M235T、T174M多态性与高血压有关。Niu等^[23]用连锁分析方法在中国安徽地区人群中研究, 也未发现中国人AGT基因的M235T、T174M变异与高血压相关。

3 AGT基因多态性对心血管病影响的机理

3.1 AGT基因多态性通过改变血浆AGT水平对心血管病产生影响 在动物实验中发现携带大鼠AGT基因的转基因小鼠AGT的过度表达可以引起血压升高^[24]。因此, 人们认为AGT基因多态性对心血管病影响的机理与血浆中的AGT水平升高有关。在临床研究中, Jeunemaitre^[11]和Schunkert等^[19]均发现235T等位基因有升高血浆AGT的作用, 并且235TT纯合子也较235MM纯合子的血压显著升高; Böhm等^[25]在黑、白人儿童和青少年参加的队列研究中也发现235T等位基因也有增加血浆AGT水平和高血压的作用。然而Rotimi等^[26]在奈及利亚人中研究发现虽高血压组患者的血浆AGT水平较高, M235T多态性与血浆的AGT水平显著相关, 但却未发现高血压组与对照组T174M、M235T的等位基因频率存在显著差异。

3.2 AGT基因多态性通过增加肾内血管紧张素(Ang II)对心血管病产生影响 肾脏内局部Ang II增加, 在一些高血压病的发生中起着较重要的作用, 这种情况下肾脏对输入Ang II的反应减弱。Hopkins等^[27]在研究中发现M235T多态性使肾脏对输入的Ang II的反应发生改变: 235TT纯合子对Ang II输入后的反应与高血压患者相似: 肾血浆流量显著下降, 肾动脉阻力变化也较小, 并且235TT纯合子与肥胖对肾血管的反应有协同作用。这反映了肾内Ang II生成在235TT纯合子是增加的, 对235TT的致高血压作用起到一定的影响。

此外, 心血管疾病如冠心病等与胰岛素抵抗有关, 近来研究发现T174M杂合子的胰岛素抵抗性增加^[28], 因此, 胰岛素抵抗可能是AGT基因多态性的又一致病机理。

4 结语

AGT基因位点与高血压病在遗传上存在连锁关系, 但有种族差异。尽管M235T多态性与高血压、冠心病的关系研究结

果有些差异, 但基本上支持235T等位基因增加冠心病的发病危险性的观点。235T对高血压的影响, 不同的人种可能有别, 在黑人中由于235T等位基因携带者占多数, 它对黑人的致病作用不如白种人和日本人强。由于M235T多态性的致病性与血浆AGT水平有关, T174M多态性与胰岛素抵抗有关, M235T、T174M多态性与其它心血管疾病如左室肥厚、冠脉球囊成形术后再狭窄等疾病的关系有待进一步研究。AGT基因多态性与心血管疾病关系的阐明, 将会为心血管疾病的防治提供新的策略。

参 考 文 献

- 1 Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, *et al* Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*, 1992, 71(1) : 169-180
- 2 Katsuya T, Koike G, Yee TW, *et al* A association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet*, 1995, 345(8965) : 1600-1603
- 3 Ishigami T, Umemura S, Iwamoto T, *et al* Molecular variant of angiotensinogen gene is associated with coronary atherosclerosis. *Circulation*, 1995, 91(4) : 951-954
- 4 Kamitani A, Rakugi H, Higaki J, *et al* Enhanced predictability of myocardial infarction in Japanese by combined genotype analysis. *Hypertension*, 1995, 25(5) : 950-953
- 5 陈德, 张眉, 范维虎, 等. 血管紧张素原基因M235T分子变异与心肌梗塞的关系. *中华医学遗传学杂志*, 1998, 15(3) : 133-135.
- 6 Yamakawa-kobayashi K, Arinami T, Hamaguchi H. Absence of association of angiotensinogen gene T235 allele with increased risk of coronary heart disease in Japanese. *Lancet*, 1995, 346(8973) : 515
- 7 Hegele RA, Brunt JH, Connelly PW. A polymorphism of the angiotensinogen gene associated with variation in blood pressure in a genetic isolate. *Circulation*, 1994, 90(5) : 2207-2212
- 8 Tiret L, Blanc H, Ruidavets JB, *et al* Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE study. *J Hypertens*, 1998, 16(1) : 37-44
- 9 Iwai N, Shimoike H, Ohmichi N, *et al* Angiotensinogen gene and blood pressure in the Japanese population. *Hypertension*, 1995, 25(4) : 688-693
- 10 Hegele RA, Harris SB, Hanley AJG, *et al* Angiotensinogen gene variation associated with variation in blood pressure in Aboriginal Canadians. *Hypertension*, 1997, 29(5) : 1073-1077
- 11 Sato N, Katsuya T, Rakugi H, *et al* A association of variants in critical core promoter element of angiotensinogen gene with increased risk of essential hypertension in Japanese. *Hypertension*, 1997, 30(3) : 321-325
- 12 Hata A, Namikawa C, Sasaki M, *et al* Angiotensinogen as a risk factor for essential hypertension in Japan. *J Clin Invest*, 1994, 93(3) : 1285-1287
- 13 Fernandes LP, Poch E, Oriola J, *et al* Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms in essential hypertension: relation with target organ damage. *Am J Hypertens*, 1998, 11(4) : 439-444
- 14 Vasku A, Soucek M, Znojil V, *et al* Angiotensin I-converting en-

zyme and angiotensinogen gene interaction and prediction of essential hypertension *Kidney Int*, 1998, 53(6) ·1479-1482

15 梁英姿, 黄体钢, 李飞雪. 血管紧张素原基因多态性与高血压关系的研究 *高血压杂志*, 1998, 6(2) ·102-105.

16 Caulfield M, Lavender P, Farrall M, *et al* Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension *N Eng J Med*, 1994, 330(23) ·1629-1633

17 Rutledge DR, Browe CS, Kubilis PS, *et al* A nalysis of two variants of the angiotensinogen gene in essential hypertensive African-Americans *Am J Hypertens*, 1994, 7(7) ·651-654

18 吴雅冬, 罗佳滨, 李少英, 等. 血管紧张素原基因多态位点AGT235在不同种族人群中分布特点 *中华医学遗传学杂志*, 1996, 13(5) ·310-311.

19 Schunkert H, Hense HW, Gimenez-Roqueplo A, *et al* The angiotensinogen T235 variant and the use of antihypertensive drugs in a population-based cohort *Hypertension*, 1997, 29(2) ·628-633

20 Beige J, Zich O, Hohenbleicher H, *et al* Genetic variants of the renin-angiotensin system and ambulatory blood pressure in essential hypertension *J Hypertens*, 1997, 15(5) ·503-508

21 Caulfield M, Lavender P, Newell-Price J, *et al* Linkage of the angiotensinogen gene locus to human essential hypertension in African Caribbeans *J Clin Invest*, 1995, 96(2) ·687-692

22 Awood LD, Kammerer CK, Samollow PB, *et al* Linkage of essential hypertension to the angiotensinogen locus in Mexican Americans *Hypertension*, 1997, 30(3) ·326-330

23 Niu T, Xu X, Rogus J, *et al* Angiotensinogen gene and hypertension in Chinese *J Clin Invest*, 1998, 101(1) ·188-194

24 Kimura S, Mullins JJ, Bunnemann B, *et al* High blood pressure in transgenic mice carrying the rat angiotensinogen gene *EMBO J*, 1992, 11(3) ·821-827.

25 Bloem LJ, Foroud TM, Ambrosius WT, *et al* A ssociation of the angiotensinogen gene to serum angiotensinogen in blacks and whites *Hypertension*, 1997, 29(5) ·1078-1082

26 Rotimi C, Cooper R, Ogunbiyi O, *et al* Hypertension, serum angiotensinogen, and molecular variants of the angiotensinogen gene among Nigerians *Circulation*, 1997, 95(10) ·2348-2350

27 Hopkins PH, Lifton RP, Hollenberg NK, *et al* Blunted renal vascular response to angiotensin II is associated with a common variant of the angiotensinogen gene and obesity. *J Hypertension*, 1996, 14(2) ·199-207.

28 Sheu WH, Lee WJ, Jeng CY, *et al* Angiotensinogen gene polymorphism is associated with insulin resistance in nondiabetic men with or without coronary heart disease *Am Heart J*, 1998, 136(1) ·125-131.

(收稿日期: 1999-03-03)

(本文编辑 张丽玲)

· 病例报告 ·

寻常性鱼鳞病一家系

朱军杰 赵庆国 余裕炉 朱爱萍

先证者 女, 22岁。患者出生后约8~10月发病, 四肢伸侧皮肤干燥, 覆以鱼鳞状鳞屑, 症状夏季减轻, 冬季加重, 皮肤易发生皲裂, 从发病到成人期症状无明显减轻, 经皮肤病专家确诊为寻常性鱼鳞病, 父母非近亲结婚。

家系调查: 3代中有患者和其母亲、外祖母发病, 症状逐代加重。根据逐代临床症状加重这一特点, 可疑有动态突变所致的遗传病的“早现遗传”。其舅为第3代中正常男性, 但其妻也患有鱼鳞病, 有一女为患者, 其遗传方式与先证者家系很类似。

讨论 从家系图谱和临床特征分析, 该家系为显性遗传寻常性鱼鳞病。但常染色体显性遗传致病基因位于常染色体上, 男、女患者的数目大致相等, 而该家系中无男性患者, 存在从性显性遗传现象。所谓从性显性遗传, 指一些常染色体显性遗传

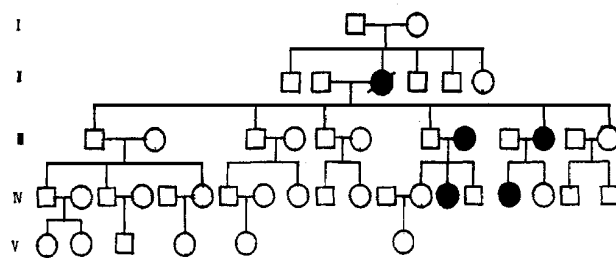


图1 患者家系图

病, 杂合子的表现型因性别的不同而有所不同。此家系中无隔代遗传现象, 即无外显不全现象, 且发病率低, 仅限于女性, 不完全符合从性显性遗传特征和表型的动态突变现象, 在家族性鱼鳞病中未曾见报道, 有待深入调查和分析。

(收稿日期: 1999-03-09)

(本文编辑 王昌淑)

作者单位: 050082 石家庄, 白求恩国际和平医院遗传医学科

通信作者: 朱军杰(E-mail: genet@public.sj.he.cn)