

ACE基因多态性与维吾尔族异常黑胆质型高血压病的相关性

新疆医科大学基础医学院
生理学教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

新疆医科大学基础医学院生物化学
教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81460751.

作者贡献分布:

通讯作者: 830011,
区乌鲁木齐市新医路393号, 新疆医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室. kurax8824@sina.com

收稿日期: 2017-05-12
修回日期: 2017-07-21
接受日期: 2017-07-26
在线出版日期: 2017-08-28

Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension with abnormal savda in Uyghur people

Xuehereti Yinayeti, Kasimujiang Aximujiang, Gui-Xia Wu, Abulaiti Ahemaiti, Jing-Ping Zhang, Li Zhong, Kurexi Yunusi

Xuehereti Yinayeti, Gui-Xia Wu, Department of Physiology, Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Kasimujiang Aximujiang, Abulaiti Ahemaiti, Jing-Ping Zhang, Li Zhong, Kurexi Yunusi, Department of Biochemistry, Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460751.

Correspondence to: Kurexi Yunusi, Professor, Department of Biochemistry, Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, 393 Xinyi Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. kurax8824@sina.com

Received: 2017-05-12
Revised: 2017-07-21
Accepted: 2017-07-26
Published online: 2017-08-28

Abstract

AIM
To investigate the association of the insertion/deletion (I/D) single nucleotide polymorphism of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene with hypertension with abnormal savda in Uyghur people.

METHODS

One hundred and thirty-eight Uyghur people with hypertension were divided in two groups: those with abnormal savda and those with non-abnormal savda. The I/D single nucleotide polymorphism of the ACE gene was genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism.

RESULTS

In the abnormal savda group, the frequencies of ID, II, and DD genotypes were 68.33%,

■背景资料
异常黑胆质体液为黑胆质、胆液质、黏液质、血液质等体液“燃烧”的最终病理产物,经常导致高血压、肿瘤、哮喘和糖尿病等复杂性疾病,因此维医认为异常黑胆质体液可能为一种致病因素。血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)是肾素-血管紧张素-醛固酮系统中的1个关键酶,ACE的合成受控于ACE基因,并ACE基因为原发性高血压的易感基因之一。

■同行评议者
张录顺,副教授,成都医学院病理学与病理生理学教研室

应用要点

本研究通过不同体液高血压患者ACE基因多态性的分析,探讨ACE基因多态性与异常黑胆质型高血压的相关性。

23.33%, and 8.34%, respectively, and 64.10%, 11.54%, and 24.36%, respectively, in the non-abnormal savda group. There were significant differences in the frequencies of ID, II, and DD genotypes between the two groups. The frequencies of allele I and allele D was 57.5% and 42.5%, respectively, in the abnormal savda group, and 43.6% and 56.4%, respectively, in the non-abnormal savda group. There were significant differences in the frequencies of the two alleles between the two groups.

CONCLUSION

I/D ACE gene polymorphism is associated with hypertension with abnormal savda in Uyghur people.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: ACE; Gene polymorphism; Hypertension; Abnormal savda

Xuehereti Yinayeti, Kasimujiang Aximujiang, Wu GX, Abulaiti Ahemaiti, Zhang JP, Zhong L, Kurexi Yunusi. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension with abnormal savda in Uyghur people. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2209-2213 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2209.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2209>

摘要

目的

探讨维吾尔族血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因插入/缺失(insertion/deletion, I/D)多态性与异常黑胆质型高血压病的关系。

方法

将维吾尔族不同异常体液人群138例分成异常黑胆质型高血压组和非异常黑胆质型高血压组,采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术进行I/D位点多态性检测。

结果

异常黑胆质型高血压组和非异常黑胆质型高血压组基因型分布ID、II和DD分别为68.33%、23.33%、8.34%和64.10%、11.54%、24.36%,差异有统计学意义($P<0.05$);异常黑胆质型高血压组等位基因I、D频率为57.5%、42.5%,而非异常黑胆质型高血压组为43.6%、56.4%,差异有统计学

意义($P<0.05$)。

结论

ACE基因ID、II基因型及I等位基因可能是维吾尔族异常黑胆质型高血压病发病的遗传危险因素之一。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 血管紧张素转化酶; 基因多态性; 高血压; 异常黑胆质型体液

核心提要: 维医体液论认为人体中的体液分为黑胆质、血液质、黏液质、胆液质4种体液组成。正常体液发生质或量的变化,就会产生相应的异常体液。其中异常黑胆质体液经常导致高血压等复杂性疾病。本研究通过分析不同体液高血压人群血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因型和基因频率的分布,了解ACE基因多态性和异常黑胆质型体液的关系。

多态性与维吾尔族异常黑胆质型高血压病的相关性。世界华人消化杂志 2017; 25(24): 2209-2213 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2209.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2209>

0 引言

体液论是维医认识人体正常生理功能和病理过程的主要理论依据。其认为人体中的体液分为黑胆质、血液质、黏液质、胆液质4种体液组成。如果正常体液发生质或量的变化,就会产生相应的异常体液。其中异常黑胆质体液为黑胆质、胆液质、黏液质、血液质等体液“燃烧”的最终病理产物,经常导致高血压、肿瘤、哮喘和糖尿病等复杂性疾病,因此维医认为异常黑胆质体液可能为一种致病因素^[1-2]。血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)中的1个关键酶,ACE的合成受控于ACE基因,并ACE基因为原发性高血压(essential hypertension, EH)的易感基因之一^[3-5]。其第16个内含子中存在一段287 bp的插入或缺失(insertion/deletion, I/D)多态性并ACE基因I/D基因多态性在原发性高

表 1 不同体液型高血压患者基因型和等位基因频率分布 $n(\%)$

分组	n	基因型			等位基因	
		ID	II	DD	I	D
异常黑胆质组	60	41(68.3)	14(23.3)	5(8.3)	69(57.5)	51(42.5)
非异常黑胆质组	78	50(64.1)	9(11.5)	19(24.4)	68(43.6)	88(56.4)
χ^2 值			7.931		5.250	
P 值			0.019		0.022	

□ 同行评价

本文基于维族传统医学理论,对疾病进行新的机制探索,具有一定的创新性,对完善维医疾病理论有一定的意义。

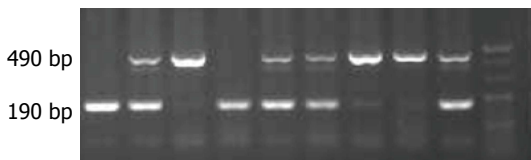


图 1 ACE I/D基因PCR扩增产物的鉴定。

血压中发挥着重要的作用^[6,7],并ACE基因多态性分布可能具有一定的种族差异性^[8]。本研究通过不同体液高血压患者ACE基因多态性的分析,探讨ACE基因多态性与异常黑胆质型高血压的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 从2010-02/2010-03新疆维吾尔自治区和田地区策勒县选择符合维吾尔医诊断标准的60例异常黑胆质型高血压患者和78例非异常黑胆质型高血压患者,年龄20-62岁,平均年龄49.7岁±13.2岁。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: 异常体液的辨证分型由副主任医以上维医专家严格按照《维吾尔医诊断学》^[9]进行,异常胆液质、异常黏液质、异常血液质等3种异常体液质型人群被纳入到非异常黑胆质型体液组中,而异常黑胆质和其他体液质混合而成的混合型体液质不在本次分析当中。排除标准: 血液系统、急性疾病、外伤患者、近期内接受药物治疗者、妊娠、哺乳期妇女、资料不全或诊断不明确等影响判断者。原发性高血压的诊断标准符合2005年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)修订成人高血压分类标准(WHO/ISH指南)排除继发性高血压。

1.2.2 基因组DNA的提取: 采集静脉血2-3 mL后加入2%EDTA溶液, 4℃保存,用常规苯酚/氯仿法抽提全基因组DNA,最后加TE溶解DNA, -20℃下放置备用。

1.2.3 引物设计与合成: 上游引物: 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTT-3', 下游引物: 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGA T-3'(委托上海生工生物工程有限公司合成引物)。

1.2.4 PCR体系及反应条件: 采用25 μL反应体系, 其包括: DNA模板1 μL(浓度为0.26 μg/μL)、上下引物各1 μL、无菌去离子双蒸水9.5 μL、Mix混合液12.5 μL; 反应条件: 94℃预变性4 min, 94℃变性30 s, 60℃退火30 s, 72℃延伸30 s, 共扩增30个循环; 72℃总延伸5 min。用含溴乙锭的2%琼脂糖凝胶电泳, 100 V电压进胶3 min, 80 V电压电泳40 min并紫外灯下观察扩增结果。

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行统计, 基因型和等位基因频率采用基因计数法计算, 并以百分率来表示; 研究对象与Hardy-Weinberg平衡的符合程度、单个基因型及组间等位基因频率比较采用四格表 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCR扩增结果 ACE I/D基因PCR产物经2%琼脂糖电泳, II型出现490 bp片段, ID型出现490 bp和190 bp的片段, DD型则出现190 bp片段, 结果如图1。

2.2 基因型频率及等位基因频率 本研究结果显示2组ACE基因型及等位基因频率都有差异, 异常黑胆质型高血压组ID(68.3%)和II(23.3%)基因型高于非异常黑胆质组ID(64.1%)和II(11.5%)基因型, 并组间有统计学意义($P<0.05$)。等位基因频率的统计结果显示, 异常黑胆质型高血压组I等位基因频率高于非异常黑胆质组(57.5% vs 42.5%), 差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。

3 讨论

维吾尔医学作为中国传统医学在高血压等复杂性疾病的认识和治疗方面拥有独特的理论。作为维医理论核心的体液论是维医认识人体

正常生理功能和异常病理变化的主要理论依据。维吾尔医学体液论认为,异常黑胆质证是导致高血压、糖尿病、肿瘤、哮喘等复杂性疾病的主要病因,异常黑胆质的增加是发生体液异常变化的主要特征,是疾病发生的原因之一^[10-13]。现代医学认为,以上疾病均为多基因遗传倾向的疾病,因此以上疾病的发生发展与相应的易感基因有关^[14]。

ACE作为在调节血压和泌尿过程中扮演重要角色的RAAS系统中的关键转换酶,使不具有活力的血管紧张素 I 转化为具有活力的效应肽血管紧张素 II^[15]。目前多数研究^[16-18]结果提示,ACE基因I/D多态性可能与高血压、冠心病、哮喘等疾病的发生相关。

目前研究发现的ACE基因多态性标记有数种,例如: T5941C、A240T、T93C、T1237C、I/D和4656(CT)2/3等,研究最多是I/D多态性^[19],关于ACE基因I/D多态性,被中外学者广泛论证与原发高血压有关^[20-22]。其多态性包括II、DD、ID三种基因型^[23]。而ACE基因多态性分布可能具有一定的种族差异性,不同地区不同种族中ACE基因第16内含子的I/D多态性可以直接影响血清ACE及血浆Ang II水平^[24-26]。研究发现在我国西南四川地区人群中高血压发病与ACE基因I/D多态性有明显相关^[22],而上海地区男性高血压发病与ACE基因I/D多态性无明显的相关^[27]。不同地区ACE基因I/D多态性与高血压的关联性表现出一定的差异。而我们认为这种差异也有可能在不同异常体液人群中体现。因此本研究对维吾尔族高血压患者进行体液分型并进行对不同组高血压患者全基因组DNA进行了多态性分析。

以往的研究主要针对ACE基因I/D多态性与原发性高血压的关系进行研究,在不同的国家、或者同一个国家的不同地区、或者同一个地区的不同民族或种族其研究结果均有差异。胡爱华等^[28]结果显示,在我国,汉族高血压病的发病率与ACE基因I/D多态性相关联,DD基因型和D等位基因,可能是高血压发病的易患因素。国内外多数研究^[29,30]认为ACE活性无论是在正常人群中还是在高血压患者中均存在DD>ID>II。而有些研究指出血压病患者与正常血压者ACE基因I/D多态性之间无关联。

总之,ACE基因ID、II基因型及I等位基因可能是维吾尔族异常黑胆质型高血压病发病

的遗传危险因素之一。但本研究存在一定不足,更好研究ACE基因I/D多态性在维吾尔族高血压易感性以及与异常体液的交互作用,尚需要开展更大样本量。

4 参考文献

- 1 哈木拉提·吾甫尔. 维吾尔医学气质体液论及其现代研究. 乌鲁木齐新疆科学技术出版社, 2003: 44-52
- 2 哈木拉提·吾甫尔, 阿衣努尔·买提斯迪克. 维医异常体液病症及其用方规范. 新疆医科大学学报 2012; 35: 1018-1021
- 3 于彦彦, 董天藏, 隋小芳, 彭鹏, 杨军. ACE基因插入/缺失多态性与肾素-血管紧张素-醛固酮系统及相关心血管疾病的关系研究进展. 中华临床医师杂志 2015; 9: 1193-1197
- 4 赖艳嫻、郭宝云、邓聪、阿不都热西提、刘城、刘文忠、刘凯. 原发性高血压患者血管紧张素转化酶基因多态性与血清蛋白水平的关系. 中华生物医学工程杂志 2015; 21: 354-357
- 5 Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-556 [PMID: 11239411 DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00241-0]
- 6 胡丙清, 陈森, 陈娜丽. 血管紧张素转换酶I/D基因多态性与老年非杓型高血压及左心室肥厚的相关性. 中国老年医学杂志 2016; 36: 4753-4755
- 7 Metayer C, Scélo G, Chokkalingam AP, Barcellos LF, Aldrich MC, Chang JS, Guha N, Urayama KY, Hansen HM, Block G, Kiley V, Wiencke JK, Wiemels JL, Buffler PA. Genetic variants in the folate pathway and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 1243-1258 [PMID: 21748308 DOI: 10.1007/s10552-011-9795-7]
- 8 Duru K, Farrow S, Wang JM, Lockette W, Kurtz T. Frequency of a deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is increased in African-Americans with hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 759-762 [PMID: 7986468 DOI: 10.1093/ajh/7.8.759]
- 9 买买提依明·沙比尔. 维吾尔医诊断学. 乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社, 1993: 135-148
- 10 吐尔洪·吾买尔. 维吾尔基础理论学. 乌鲁木齐: 新疆人民出版社, 2004: 125-185
- 11 哈木拉提·吾甫尔, 阿不都热依木·玉素甫, 努尔买买提·艾买提. 维吾尔医异常黑胆质新论. 乌鲁木齐: 新疆人民出版社, 2009
- 12 库热西江·托乎提, 阿不都热依木·玉素甫, 哈木拉提·吾甫尔, 买买提沙力·曼苏尔阿吉. 维吾尔医正常体液与异常体液分型比较研究. 中国民族医药杂志 2004; 10: 3-4
- 13 阿不都热依木·玉素甫, 李林, 哈木拉提·吾甫尔, 吐尔逊·吾甫尔, 哈丽达·艾山, 巴克·玉素甫. 维医异常体液分型及其与氧化-抗氧化系统关系的研究. 中国中医基础医学杂志 2004; 10: 61-62
- 14 哈木拉提·吾甫尔, 艾斯卡尔·依米提, 伊力哈木江·沙比, 吾布力·卡斯木, 肉鲜古丽·沙比热. 血管紧张素转移酶Ace基因多态性与维医异常黑胆质的关系. 第四军医大学学报 2003; 24: 1022-1023
- 15 Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *J Biol Chem* 1991; 266: 15377-15383 [PMID: 1651327]

- 16 Akman B, Tarhan C, Arat Z, Sezer S, Ozdemir FN. Renin-angiotensin system polymorphisms: a risk factor for progression to end-stage renal disease in vesicoureteral reflux patients. *Ren Fail* 2009; 31: 196-200 [PMID: 19288324 DOI: 10.1080/08860220802669826]
- 17 Abchee A, El-Sibai M, Youhanna S, Yeretzian JS, Estephan H, Makhoul NJ, Puzantian H, Sawaya J, Nasrallah A, Rebeiz AG, Zreik TG, Azar ST, Zalloua PA. The I allele of the angiotensin converting enzyme I/D polymorphism confers protection against coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2010; 21: 151-156 [PMID: 20299978 DOI: 10.1097/MCA.0b013e328335a042]
- 18 吴娟, 刘特, 周丽婷, 孙迪, 徐缙, 李春艳, 王树越, 于雷. ACE基因单核苷酸多态性与冠心病易感性的关联性分析. *吉林大学学报(医学版)* 2015; 41: 825-829
- 19 Foy CA, Rice GI, Ossei-Gerning N, Mansfield MW, Grant PJ. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms in patients characterised by coronary angiography. *Hum Genet* 1997; 100: 420-425 [PMID: 9272166 DOI: 10.1007/s004390050527]
- 20 张丽萍, 戴庆, 陈慧锦, 马瑞, 杨梅, 蒲红伟. 新疆维吾尔族原发性高血压与ACE基因I/D多态性的相关性研究. *新疆医科大学学报* 2012; 35: 1008-1012
- 21 李战战, 陈立章, 刘立亚, 薛静, 杨洋, 胡莹云. ACE基因缺失多态性与中国人妊娠高血压综合征发病易感性的Meta分析. *中南大学学报(医学版)* 2013; 36: 631-637
- 22 Zhou YF, Yan H, Hou XP, Miao JL, Zhang J, Yin QX, Li JJ, Zhang XY, Li YY, Luo HL. Association study of angiotensin converting enzyme gene polymorphism with elderly diabetic hypertension and lipids levels. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 187 [PMID: 24354906 DOI: 10.1186/1476-511X-12-187]
- 23 陈雯, 赵铁, 陈代娣, 刘奕莉, 熊蒙, 桂庆军. 中国南方汉族人群特发性扩张型心肌病与ACE基因多态性的关系. *山东医药* 2017; 57: 24-26
- 24 Mendez-Torres FR, Urena R, Thomas R. Retrograde ureteroscopic endopyelotomy. *Urol Clin North Am* 2004; 31: 99-106 [PMID: 15040406 DOI: 10.1016/S0094-0143(03)00102-2]
- 25 Das S, Roy S, Sharma V, Kaul S, Jyothy A, Munshi A. Association of ACE gene I/D polymorphism and ACE levels with hemorrhagic stroke: comparison with ischemic stroke. *Neurol Sci* 2015; 36: 137-142 [PMID: 25015258 DOI: 10.1007/s10072-014-1880-8]
- 26 龚洪涛, 马先林, 杜凤和. 血管紧张素转换酶和醛固酮合成酶基因多态性与原发性高血压病的关系研究. *中国全科医学* 2011; 14: 2609-2611
- 27 He Q, Fan C, Yu M, Wallar G, Zhang ZF, Wang L, Zhang X, Hu R. Associations of ACE gene insertion/deletion polymorphism, ACE activity, and ACE mRNA expression with hypertension in a Chinese population. *PLoS One* 2013; 8: e75870 [PMID: 24098401 DOI: 10.1371/journal.pone.0075870]
- 28 胡爱华, 周义郁, 刘怡雯, 周宪梁, 王文, 崔兆强, 刘力生. 中国汉族人血管紧张素转换酶基因I/D多态性与原发性高血压的关系. *高血压杂志* 1998; 6: 163-165
- 29 Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-1346 [PMID: 1976655 DOI: 10.1172/JCI114844]
- 30 Gharavi AG, Lipkowitz MS, Diamond JA, Jhang JS, Phillips RA. Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1315-1319 [PMID: 8677872 DOI: 10.1016/S0002-9149(96)00198-1]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(《世界华人消化杂志》编辑部)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

