

· 临床检验研究论著 ·

# 血管紧张素原基因多态性及血糖水平与动脉硬化性脑梗死的相关性

李宏芬<sup>1</sup>, 沈志霞<sup>1</sup>, 刘子洪<sup>2</sup>, 王颖杰<sup>1</sup>, 安洁<sup>3</sup>, 任燕<sup>1</sup>

(开滦总医院: 1. 检验科; 2. 骨外科; 3. 营养科, 河北唐山 063000)

**摘要:**目的 探讨血管紧张素原(AGT)基因 T174M、M235T 多态性及血糖水平与动脉硬化性脑梗死的关系。方法 采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法检测 AGT 基因 T174M、M235T 位点基因型的多态性,用全自动生化分析仪测定血糖等生化指标。结果 AGT 基因 T174M 位点携带 TT 基因型者、TM 基因型者 ACI 组 GLU 水平高于健康对照组有统计学差异( $P < 0.05$ ),两组不同基因型间血糖水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); M235T 位点 MM、MT、TT 基因型者 ACI 组 GLU 水平高于健康对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组不同基因型间血糖水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 血管紧张素原(AGT)基因 T174M、M235T 多态性及血糖水平与动脉硬化性脑梗死三者之间未发现关联性;高血糖是动脉硬化性脑梗死发生的危险因素之一。

**关键词:**动脉硬化性脑梗死; 血管紧张素原; 基因多态性; 血糖

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2014.24.028

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2014)24-3364-02

## Correlation among angiotensinogen gene polymorphism, blood glucose level and atherosclerotic cerebral infarction

Li Hongfen<sup>1</sup>, Shen Zhixia<sup>1</sup>, Liu Zihong<sup>2</sup>, Wang Yingjie<sup>1</sup>, An Jie<sup>3</sup>, Ren Yan<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Orthopedics, Department of Nutrition, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

**Abstract:** **Objective** To study the relationship among the angiotensinogen (AGT) gene T174M, M235T polymorphism, blood glucose level and atherosclerotic cerebral infarction. **Methods** The polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method was adopted to detect the gene polymorphisms of AGT gene 174, 235 sites and the fully automatic biochemical analyzer was used to detect the biochemical indexes of GLU, etc. in 396 patients with atherosclerotic cerebral infarction and 360 normal controls. **Results** The GLU level in the patients of the ACI group carrying genotype TT and TM at AGT gene T174M site was higher than that in the normal control group with statistical differences ( $P < 0.05$ ), the glucose level had no statistical difference between the different 2 kinds of genotype ( $P > 0.05$ ); the glucose level in the patients carrying genotypes MM, MT and TT at M235T site in the ACI group was higher than that in the normal group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The blood glucose level between the two groups carrying 2 different kinds of genotype showed no statistically significant difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** No correlation is found among AGT gene T174M, M235T polymorphism, blood glucose level and atherosclerotic cerebral infarction; hyperglycemia is one of the risk factors of atherosclerotic cerebral infarction occurrence.

**Key words:** atherosclerotic cerebral infarction; angiotensinogen; genepolymorphism; blood glucose

动脉硬化性脑梗死(atherosclerotic cerebral infarction, ACI)是一类严重危害人类健康的常见病,动脉硬化性脑梗死的发生是遗传因素和环境因素共同作用的结果。RAS 系统血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)基因 T174M、M235T 多态性与动脉硬化性脑梗死的关系越来越得到人们的关注<sup>[1]</sup>。本研究从遗传因素和血糖水平分析与 ACI 的关系,为 ACI 易感者的筛检和识别提供理论依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 从以往 2007 年 1 月至 2009 年 1 月研究的数据库选取所需标本进行检测基因,建立新的数据库。选取中国北方汉族 2007 年 1 月至 2009 年 1 月在开滦总医院神经内科住院的首次发病 72 h 内所有入选者,均为开滦总医院住院的动脉硬化性脑梗死患者。动脉硬化性脑梗死组 396 例,其中男 286 例,女 110 例,年龄 52~78 岁,平均(64.69±11.58)岁,排除纳入标准参见文献<sup>[2]</sup>。本研究通过 2 年多对唐山地区 ACI 病例组的严格筛选,其样本量规模居于国内领先。2007 年 1 月至 2009 年 1 月健康体检者为正常对照组 360 例,其中男性

242 例,女性 118 例,年龄 51~75 岁,平均(65.59±10.90)岁,均排除冠心病、高血压、动脉硬化性脑梗死、糖尿病等。

### 1.2 方法

**1.2.1 生化项目检测及提取 DNA** 参见文献<sup>[3]</sup>。

**1.2.2 AGT 基因检测** 参见文献<sup>[3-4]</sup>。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS13.0 统计分析软件包进行分析,计量数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间定量资料均数比较采用  $t$  检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,计量资料的组间比较采用区组设计方差分析。

### 2 结果

**2.1 两组间基本资料比较** 对病例组与对照组间的性别、年龄、GLU、CHO、TG、HDL、LDL、SBP、DBP、高血压史基本资料进行比较,其中 GLU、TG、SBP、高血压史在两组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组间 AGT 基因 T174M 基因型血糖水平的比较** AGT 基因 T174M 位点携带 TT、TM 基因型者 ACI 组 GLU 水平高于健康对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组

不同基因型间血糖水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组间 AGT 基因 M235T 位点基因型血糖水平的比较**

AGT 基因 M235T 位点携带 MM, MT, TT 基因型者 ACI 组 GLU 水平高于正常对照组具有统计学差异( $P<0.05$ ), 两组不同基因型间血糖水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表 3。

**表 1 两组间基本资料比较**

项目	病例组(n=396)	对照组(n=360)	t/χ <sup>2</sup>	P
男性比例[n(%)]	286(72.2)	242(67.5)	2.001	0.157
年龄	64.69±11.58	65.59±10.90	-1.097	0.273
GLU(mmol/L)	6.59±3.22	5.09±1.49	8.340	0.000
CHO(mmol/L)	5.12±1.26	5.25±1.02	-1.612	0.111
TG(mmol/L)	1.69±1.11	1.31±0.75	5.528	0.000
HDL(mmol/L)	1.86±1.02	1.80±0.99	0.701	0.403
LDL(mmol/L)	3.40±1.48	3.33±1.49	0.610	0.542
SBP(mm Hg)	148.49±59.31	129.46±18.92	5.588	0.000
DBP(mm Hg)	83.44±29.05	81.29±10.22	1.281	0.201
高血压史(年)	0.55±0.50	0.14±0.34	13.280	0.000

**表 2 两组间 AGT 基因 T174M 基因型血糖水平的比较**

组别	TT	TM	总体	F	P
对照组	5.09±1.52	5.07±0.96	5.09±1.49	62.483*	<0.01*
病例组	6.51±3.03	7.24±4.41	6.59±3.22	2.102#	0.147#
总体	5.82±2.51	6.55±3.81	—	—	—

\*:表示病例组对照组间比较; #:表示 TT、TM 基因型间比较; -:无数据。

**表 3 两组间 AGT 基因 M235T 位点基因型血糖水平的比较**

组别	MM	MT	TT	总体	F	P
对照组	4.97±1.46	5.17±1.52	4.93±1.37	5.09±1.49	63.843*	<0.01
病例组	6.73±3.2	6.58±3.27	6.47±2.91	6.59±3.22	0.133#	0.876#
总体	5.69±2.48	5.96±2.73	5.75±2.43	—	—	—

\*:表示病例组对照组间比较; #:表示 TT、TM 基因型间比较; -:无数据。

**3 讨 论**

RAS 系统 AGT 基因结构上存在多个多态位点,其中第二外显子中的错义突变最受关注<sup>[5]</sup>,其一是+521 位核苷酸 C-T,使编码第 174 位的苏氨酸(T)变为蛋氨酸(M)。其二是+704 位核苷酸由胸腺嘧啶(T)转化为胞嘧啶(C),使其编码的第 235 位的蛋氨酸(M)变为苏氨酸(T)。动脉硬化性脑梗死发病受遗传和/或环境因素的影响,随着分子遗传学研究的深入,寻找其相关致病基因,已经成为近年研究重点<sup>[6-7]</sup>。AGT 基因 T174M、M235T 多态性如何参与动脉硬化性脑梗死发病的机制目前并不清楚, Schmidt 等<sup>[8]</sup>研究认为 AGT 基因多态与动脉硬化性脑梗死相关可能是改变了局部脑组织的 AGT 浓度,进而改变脑血管局部的 RAS 活性而发挥作用。有关 AGT 基因 T174M、M235T 多态性与动脉硬化性脑梗死的关系研究论

文已有报道<sup>[3-4]</sup>。

本研究将病例组和对照组 AGT 基因 T174M、M235T 多态位点不同基因型之间的血糖水平进行比较,结果未发现血管紧张素原(AGT)基因 T174M、M235T 多态性与血糖水平关联。但有研究认为可能尚有其他潜在机制参与致病过程,如 AGT 基因 174T→M 突变能导致胰岛素抵抗性增加,而胰岛素抵抗是动脉硬化性脑梗死发生的危险因素<sup>[8]</sup>。造成与结论不同的原因可能是种族或民族区域的差异,也需要加大样本量进一步研究。

本研究结果进一步证实高血糖是动脉硬化性脑梗死发生的危险因素之一。血糖升高,糖基化胶原可在血管壁上形成网状结构捕获低密度脂蛋白,使之氧化被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,造成血管细胞病理性改变,引起血小板聚集和粥样硬化的发生,最终发生动脉硬化性脑梗死<sup>[9]</sup>。高血糖能使血液黏稠度增加,流经血管速度减缓,血中脂类、蛋白和代谢废物等易附着管壁,同时高血糖还能使抗氧化酶的活性降低,机体处于氧化应激状态,引起血管各种病理性改变,促使了动脉粥样硬化的发生和发展,最终导致动脉硬化性脑梗死的发生。

遗传和环境因素共同作用增加了动脉硬化性脑梗死发生的危险性。但 ACI 是多基因和多环境共同作用的复杂疾病,对不同种族人群研究相矛盾的结果亦反映了单一基因的低效率,要彻底阐明 ACI 的发病机制,仍需做大量细致的工作。

**参考文献**

- [1] Procopciuc L, Popescu T, Jelebeanu G, et al. Essential arterial hypertension and polymorphism of angiotensinogen M235T gene[J]. J Cell Mol Med, 2002, 6(2): 245-250.
- [2] 韩秀玲, 李宏芬, 沈志霞, 等. 血管紧张素原基因 T704C 多态性及血脂水平与动脉硬化性脑梗死的相关性研究[J]. 中国临床神经科学杂志, 2013, 21(6): 626-630.
- [3] 李宏芬, 王颖杰, 沈志霞. 血管紧张素原基因 T174M 多态性与脑梗死及高血压的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(1): 37-40.
- [4] 李宏芬, 王颖杰, 沈志霞. α-1 受体蛋白 G460T、血管紧张素原基因 M235T 多态性与脑梗死的关系[J]. 临床神经病学杂志, 2012, 25(6): 410-412.
- [5] 和姬苓, 杨国安, 孙洪英, 等. 肾素基因 G10631A 和血管紧张素原基因 C521T 多态性与脑梗死的关系[J]. 临床神经病学杂志, 2010, 23(1): 95-98.
- [6] Porter A, Assali AR, Zahalka A, et al. Impaired fasting glucose and outcomes of ST-elevation acute coronary syndrome treated with primary percutaneous intervention among patients without previously known diabetes mellitus[J]. Am Heart J, 2008, 155(2): 284-289.
- [7] Hlalky MA, Quertermous T, Boothroyd DB, et al. Polymorphisms in hypoxia in Duclefactor 1 and the initial presentation of coronary disease[J]. Am Heart J, 2007, 154(10): 1035-1042.
- [8] Schmidt H, Fazekas F, Kostner GM, et al. Angiotensinogen gene promoter haplotype and microangiopathy related cerebral damage: results of the Austrian Stroke Prevention Study[J]. Stroke, 2001, 32(2): 405-412.
- [9] 张颖冬, 石铸. 胰岛素受体多态性与脑血管病[J]. 国外医学脑血管病分册, 2000, 8(1): 67-69.