

论著·临床研究

重庆地区乙醛脱氢酶 2 基因 Glu504Lys 多态性与高血压的相关性分析

杜金艳

(陆军军医大学大坪医院野战外科研究所, 重庆 400010)

摘要:目的 探究乙醛脱氢酶 2(ALDH2)基因第 504 位点(Glu504Lys)多态性与重庆地区高血压的相关性。方法 应用基因芯片法分别检测 144 例高血压组和 193 例健康对照组的 ALDH2 基因型。结果 ALDH2 基因型共检测出三种,分别是 ALDH2 * 1/ * 1(野生型),ALDH2 * 1/ * 2 和 ALDH2 * 2/ * 2(突变型),高血压组和对照组野生型和突变型分别为 112(77.78%)、32(22.22%)例和 114(59.07%)、79(40.93%)例,分布符合 Hardy-Weinberg 平衡。高血压组野生型比例高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。logistic 回归分析显示,ALDH2 基因多态性是高血压发生的独立危险因素。结论 重庆地区 ALDH2 野生型与高血压的发生关系密切。

关键词:高血压; 乙醛脱氢酶 2; 基因多态性; 基因芯片

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.08.015

中图法分类号:R544.1

文章编号:1673-4130(2018)08-0950-03

文献标识码:A

Correlation analysis of Aldehyde dehydrogenase 2 genetic Glu504Lys polymorphism and hypertension in chongqing area

DU Jinyan

(Department of Surgery, Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To study the acetaldehyde dehydrogenase 2(ALDH2) Glu504Lys polymorphism and the correlation of hypertension in Chongqing area. **Methods** The ALDH2 genotype of 144 patients hypertension group and 193 healthy people controls group were detected by gene chip. **Results** Three types of ALDH2 genotypes were detected, which were ALDH2 * 1/ * 1 (wild type), ALDH2 * 1/ * 2 and ALDH2 * 2/ * 2 (mutant). The wild type and mutant type in hypertension group and control group were 112 (77.78%), 32 (22.22%) and 114 (59.07%), 79 (40.93%) respectively, distribution accorded with Hardy-Weinberg equilibrium. The wild type ratio of hypertension group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that ALDH2 gene polymorphism was an independent risk factor for hypertension. **Conclusion** The ALDH2 wild type in chongqing is closely related to hypertension.

Key words: hypertension; acetaldehyde dehydrogenase 2; genetic polymorphism; gene chip

高血压是目前最常见的慢性病,以体循环动脉压增高为主要特征,可伴有心、脑、肾等器官的功能或器质性损害的临床综合征,也是心脑血管疾病最主要的危险因素,主要受遗传和环境两方面的作用,严重影响人类的身心健康,相关研究表明,遗传因素对血压的影响高达 25%~65%^[1]。人类乙醛脱氢酶(ALDH),是一种具有特殊作用的酶类,主要通过代谢人体内醛类物质对抗氧化应激。ALDH2 存在于细胞线粒体内,最早报道参与肝脏乙醇代谢,是乙醇代谢的关键酶,将乙醛催化转变为无害的乙酸。人类 ALDH2 基因位于染色体 12q24,在第 12 号外显子上碱基由 G 突变为 A,使第 504 号位点上谷氨酸(Glu)转

变为赖氨酸(Lys),产生两种等位基因:ALDH2 * 1、ALDH2 * 2,和三种基因型:ALDH2 * 1/ * 1、ALDH2 * 1/ * 2、ALDH2 * 2/ * 2,该突变造成酶活性大大降低甚至消失,有关研究显示,突变杂合型保留 10%~45%的酶活性,而突变纯合型仅保留 1%~5%^[2]。ALDH2 参与体内抗氧化应激的作用,基因的缺失,可能增加氧化应激带来的血管内皮的损伤,是高血压的易感因素^[3]。目前关于 ALDH2 基因多态性与汉族人群高血压的关系研究相对较少,结论并不一致^[4-5]。本研究采用基因芯片技术检测重庆地区高血压患者与健康体检者 ALDH2 基因型,探讨 ALDH2 基因多态性与高血压的相关性,对高血压的预防

作者简介:杜金艳,女,技师,主要从事高血压的分子生物学研究。

本文引用格式:杜金艳.重庆地区乙醛脱氢酶 2 基因 Glu504Lys 多态性与高血压的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2018,39(8):950-952.

具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 6 月至 2017 年 2 月本院住院及体检人员 337 名。以 2010 年《中国高血压防治指南》为高血压诊断标准,分为高血压组和对照组。高血压组 144 例,男 90 例,女 54 例,平均年龄(69.77±13.11)岁;对照组 193 例,男 112 例,女 81 例,平均年龄(65.22±7.0)岁。排除标准:(1)遗传性高血压;(2)严重肾功能不全;(3)严重心脏疾病。

1.2 仪器与试剂 试剂全部采用上海百傲科技有限公司生产的试剂盒(包括 DNA 的提取,PCR 扩增和杂交显色)。仪器:(1)PCR 扩增仪(美国 ABI-Veriti), (2)全自动杂交仪(Baio BR-526-24), (3)生物芯片扫描仪(Baio BE-20), (4)生化指标检测(Becman AU 5800)。

1.3 方法

1.3.1 生化指标检测 清晨空腹抽取不抗凝静脉血 2~3 mL,3 500 r/min,5 min 离心处理,采用速率法进行检测,全程严格按照操作要求处理。

1.3.2 ALDH2 基因型检测 (1)样本收集和 DNA 提取:每人抽取静脉血 2 mL,EDTA 抗凝,采用离心柱法提取和纯化 DNA。(2)PCR 扩增:取出扩增试剂,室温解冻,低速离心,将扩增液、A 液和提取核酸按照 22+1+2 μL/人的体系加入 0.2 mL 薄壁管,混匀瞬时离心后,按以下条件扩增:50℃ 5 min→94℃ 5 min→94℃ 25 s→60℃ 25 s→72℃ 30 s(35 个循环)→72℃ 5 min,扩增产物 2℃~8℃ 保存。(3)杂交显色:按照 ALDH2 说明书方法,与芯片上标记的探针杂交显色,结束后将芯片放入生物芯片识读仪中,并输出检测结果。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行处理。用 Hardy-Weinberg 平衡定律检验高血压组和对照组样本群体代表性;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,logistic 回归分析调整混杂因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基础资料比较 两组在性别、年龄上比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);空腹血糖、胆固醇、甘油三酯的血清学比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 高血压组和对照组基础资料的比较($\bar{x} \pm s$)				
项目	高血压组 ($n=144$)	对照组 ($n=193$)	T/χ^2	P
男/女(n/n)	90/54	112/81	0.688	<0.05
年龄(岁)	69.77±13.11	65.22±12.07	3.026	0.003
血糖(mmol/L)	5.57±1.40	6.05±2.24	1.520	0.129
胆固醇(mmol/L)	4.04±1.46	4.16±1.17	0.780	0.437
三酰甘油(mmol/L)	1.56±1.13	1.54±1.59	0.134	0.894

2.2 ALDH2 基因型种类 检测出 3 种基因型 ALDH2 * 1/*1,ALDH2 * 1/*2,ALDH2 * 2/*2。见图 1。



2.3 ALDH2 基因型别分布 ALDH2 基因型和等位基因的分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($\chi^2 = 5.01, P > 0.05$),见表 2。

表 2 Hardy-Weinberg 平衡定律检验			
基因型	实际频数	理论频数	基因频率
ALDH2 * 1/*1	226	231.82	0.67
ALDH2 * 1/*2	107	95.42	0.32
ALDH2 * 2/*2	4	9.82	0.01
ALDH2 * 1	559	—	82.94
ALDH2 * 2	115	—	17.06

2.3 ALDH2 基因型别分布 由于 ALDH2 * 2/*2 数量较少,高血压组和对照组各 2 例,故和 ALDH2 * 1/*2 合并为突变型统计。高血压组野生型比例高于对照组,突变型比例低于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 13.07, P < 0.05$)。见表 3。

表 3 ALDH2 基因型和等位基因的分布[n(%)]			
组别	n	野生型	突变型
高血压组	144	112(77.78)	32(22.22)
对照组	193	114(59.07)	79(40.93)

2.4 logistic 回归分析 以高血压为因变量,ALDH2 基因型为自变量进行 logistic 回归分析。结果显示,ALDH2 基因多态性与高血压具有相关性($P < 0.05$, 95%CI 0.087~0.318),在调整性别、年龄、空腹血糖、三酰甘油、总胆固醇等影响因素后,差异有统计学意义($P < 0.05$, 95%CI 0.096~0.324),提示 ALDH2 基因多态性是高血压的独立危险因素,见表 4。

表 4 ALDH2 基因多态性与高血压 logistic 回归分析				
模型	B	T	P	95%CI
模型 1	0.20	3.447	0.000 6	0.087~0.318
模型 2	0.21	3.625	0.000 3	0.096~0.324

注:模型 1,单因素分析;模型 2,调整性别、年龄、空腹血糖、三酰甘油、总胆固醇后分析

3 讨论

高血压是目前影响人类健康最常见的慢性病之一,早期常由于血管弹性的改变,血压持续增高,引起血管内皮损伤,导致血管粥样硬化,从而引发心脑血管疾病^[6]。到 2025 年止,全国高血压的患病人数将超过 15.6 亿^[7]。目前发现 ALDH 有 19 种同工酶,其

中 ALDH2 活性最强,主要存在于肝脏、心脏、肾脏、脑组织线粒体中,在心脑血管疾病中具有重要临床意义^[8]。ALDH2 参与体内抗氧化应激作用,其第 504 号位点发生基因突变,导致酶活性不同程度的缺失,随着氧化应激的增加伴随血管内皮损伤的加重。ALDH2 基因多态性存在种族差异,白人罕见突变者,东亚人群突变者常见^[9]。调查显示,在中国人群中,61% 为 ALDH2 * 1 / * 1, 32% 为 ALDH2 * 1 / * 2, 7% 为 ALDH2 * 2 / * 2^[10]。

高血压的发病机制除血流动力学异常外,还存在物质代谢及生活习惯的影响。在 2 组人群基线资料比较中,高血压组年龄高于对照组,并且男性的发病率高于女性,差异具有统计学意义($P < 0.05$),该结果可能与男性饮酒相关,而空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油无明显差别。本研究在调整性别、年龄、空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油影响后,发现 ALDH2 基因多态性是高血压的独立危险因素。

在本研究中,高血压组 ALDH2 野生型基因型频率为 77.78%,高于正常对照组的 59.07%,而突变型为 22.22%,低于正常对照组的 40.93%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。原因可能是:ALDH2 野生型,长期过量饮酒,超出酶的代谢能力;突变型,酶活性降低,氧化乙醛能力下降,饮酒后,体内乙醛堆积引起恶心、面红、嗜睡、心动过速等不良反应,从而降低饮酒量或者不饮酒。最近研究结果显示,在男性饮酒者中,ALDH2 基因突变型者收缩压显著低于野生型,而在男性不饮酒者和女性人群中,基因型间血压的差异无统计学意义($P > 0.05$)^[11]。王洪巨等^[12]研究表明,ALDH2 是原发性高血压的危险因素,血压是以 ALDH2 * 2 / * 2、ALDH2 * 1 / * 2、ALDH2 * 1 / * 1 的顺序升高的。另有研究证实,ALDH2 野生型是亚洲人群高血压的危险因素($OR = 1.31, 95\% CI 1.18 \sim 1.47, P < 0.000 01$)^[13-14],增加日本人和中国人罹患高血压的风险($OR = 1.23, 95\% CI 1.09 \sim 1.38, P = 0.000 6; OR = 1.46, 95\% CI 1.21 \sim 1.77, P = 0.000 1$)^[15]。

随着基因的不断深入研究,单核苷酸多态性逐渐能更好地对个体表型差异、疾病易感性、药物代谢能力做出解释。本研究通过对高血压的危险因素研究显示野生型 ALDH2 增加了高血压的发病率,可能是高血压的独立危险因素,同时由于样本量较小,并未调查研究对象饮酒史、吸烟史而存在缺陷,还应当加大样本量,扩充临床资料进一步研究。

参考文献

[1] KRZESINSKI J M, SAINT-REMY A. Essential hyper-

tension, a complex trait [J]. Rev Med Liege, 2012, 67 (5-6): 279-285.

- [2] 冯契,王春,叶庆,等. 老年人乙醛脱氢酶 2 基因多态性与高血压病的关系[J]. 心血管康复医学杂志, 2012, 21 (2): 143-146.
- [3] 武艳芝,李宇新,赵全红,等. 乙醛脱氢酶 2 基因多态性与高血压的关系[J]. 中国药物与临床, 2013, 13 (11): 1421-1422.
- [4] 吕远栋,胡细连,王雅珍,等. 浙江汉族人群 ALDH2 (Glu504Lys) 基因多态性与高血压相关性[J]. 浙江预防医学, 2013, 25, (9): 4-7.
- [5] LAI C L, LIU M T, YIN S J, et al. Heavy binge drinking May increase risk of stroke in nonalcoholic hypertensives carrying variant ALDH2 * 2 gene allele[J]. Acta Neurol Taiwan, 2012, 21 (1): 39-43.
- [6] 刘玉萍,马孝湘,王林,等. 汉族人群乙醛脱氢酶与原发性高血压动脉硬化的相关性[J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12 (3): 35-37.
- [7] 张云盛,张文娟. 线粒体脱氢酶 2 在心血管疾病中的研究进展[J]. 中华临床医师杂志, 2016, 10 (20): 3112-3115.
- [8] 李笑. 中国汉族人群乙醛脱氢酶基因多态性与主动脉夹层相关性研究[D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [9] 荆程桥,彭辉,李国庆,等. 乙醛脱氢酶 2 基因 rs671 多态性和汉族人群原发性高血压的关联性研究[J]. 临床内科学杂志, 2015, 32 (3): 174-177.
- [10] 丛绍强,韩文倩,刘卫. 泰安地区 ALDH2 基因多态性与急性冠脉综合征易感性的关系[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36 (19): 1629-1633.
- [11] WANG Y, ZHANG Y, ZHANG J, et al. Association of a functional single nucleotide polymorphism in the ALDH2 gene with essential hypertension depends on drinking behavior in a Chinese Han population [J]. J Hum Hypertens, 2013, 27 (3): 181-186.
- [12] 王洪巨,潘强强,高琴,等. 冠心病合并糖尿病患者乙醛脱氢酶 2 与高血压关系[J]. J South Med Univ, 2013, 33 (4): 542-545.
- [13] 帕丽达阿布来提,热依汗依明,王盛芳. 乙醛脱氢酶 2 基因 rs671 多态性和新疆汉族人群原发性高血压的关联性研究[J]. 医学信息, 2015, 8 (8): 26-27.
- [14] JIA K, WANG H, DONG P. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) Glu504Lys polymorphism is associated with hypertension risk in Asians: a meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8 (7): 10767-10772.
- [15] TAKAGI S, BABA S, IWAI N, et al. The aldehyde dehydrogenase 2 gene is a risk factor for hypertension in Japanese but does not alter the sensitivity to pressor effects of alcohol: the Suita study [J]. Hypertens Res, 2001, 24 (4): 365-370.

(收稿日期: 2017-10-12 修回日期: 2017-12-21)