

血管紧张素转换酶基因 2 多态性与云南 佤族人群原发性高血压的关系*

刘师节¹ 何燕¹ 杨文慧¹ 甘露路¹ 母昌欢¹ 董阳² 王勤³ 张帆¹ 倪晴¹ 杨莉¹

[摘要] 目的:探讨血管紧张素转换酶(ACE2)基因多态性与佤族原发性高血压(EH)人群的关系。方法:应用 SnapShot 技术检测了 260 例云南佤族 EH 患者及 290 名正常血压对照者 ACE2 基因 20 个多态位点基因型(rs1514283、rs1514282、rs2074192、rs233575、rs714205、rs4240157、rs4646176、rs4646174、rs879922、rs4646156、rs4646155、rs4646188、rs4646140、rs2158083、rs2285666、rs2106809、rs1978124、rs6632677、rs2301692、rs2306193),应用 χ^2 检验比较组间基因型及等位基因频率,运用 Hardy-Weinberg 平衡检验后,用 Haploview 软件进行连锁不平衡分析,并用 SHEsis 软件进行单倍体构建,从而探讨 ACE2 基因多态性与佤族人群高血压的相关关系。结果:①本次研究在 20 个候选位点发现 5 个多态位点,这 5 个位点均存在连锁不平衡现象,但部分位点不能在以后的研究中相互代替。②rs2285666 位点、rs714205 位点的 CC 基因型及 C 等位基因是佤族女性 EH 的保护因素($P<0.05$, $OR<1$),而 rs2285666 位点的 T 等位基因、rs714205 位点的 G 等位基因是佤族女性 EH 患病的致病因素($P<0.05$, $OR>1$);在佤族男性群体中并没有发现具有统计学意义的基因型及等位基因($P>0.05$)。③对 ACE2 的 5 个多态性位点构建单倍型,未发现具有统计学意义的单倍型,说明这 5 个位点组成的单倍型与佤族 EH 均无关联。结论:ACE2 基因中 rs2285666 及 rs714205 这两个多态位点可能与佤族女性 EH 相关。

[关键词] 原发性高血压;佤族;基因多态性;ACE2

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.10.008

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** A

The correlation research of angiotensin converting enzyme 2 gene polymorphism and essential hypertension in Wa minorities in Yunnan province

LIU Shijie¹ HE Yan¹ YANG Wenhui¹ GAN Lulu¹ MU Changhuan¹
DONG Yang² WANG Qin³ ZHANG Fan¹ NI Qin¹ YANG Li¹

(¹Geriatric Department, The Affiliated Hospital of Kunming Medical university, Kunming, 650051, China; ²Chinese Traditional Hospital of Wenshan in Yunnan Province; ³Chinese Traditional Hospital of Dali in Yunnan Province)

Corresponding author: YANG Li, E-mail: 13330466619@189.cn

Abstract Objective: To find the relationship of primary hypertension in Wa people and ACE2 gene polymorphism. **Method:** We chose the 260 peoples who had hypertension and 290 controls as the research object, then Mass spectrometry and DNA direct sequencing were used to detect individual genotype in 20 candidate loci for preliminary screening of ACE2 gene by Snapshot technology. Further statistical analysis were used by Hardy Weinberg equilibrium tests and haploid type building through SHEsis software. Finally in order to get the relationship between ACE2 gene polymorphism, haploid type and hypertension, ACE2 gene and hypertension incidence of Wa people relationships were gained. **Result:** ①In our testing of 20 polymorphic locis, we found five locis with gene polymorphism in Wa people, and we do the linkage disequilibrium for these five locis. All of them existed linkage disequilibrium phenomenon, but part of the site couldn't replace each other in future research. ②Both in the total group and female group we found that CC genotype and C allele in rs2285666, rs714205 were protective factors of Essential hypertension ($P<0.05$, $OR<1$). The T allele in rs2285666 and G allele in rs714205 were the risk factors of essential hypertension ($P<0.05$, $OR<1$). ③After haploid type of these 5 polymorphism loci points was constructed, we found that only one haploid type (TGCGC) existed statistical differences among women in Wa people. But no haploid type was found in male people. **Conclusion:** The gene polymorphism in rs2285666 and rs714205 are col-

* 基金项目:云南省重大科技专项计划(No:2017ZF027);云南省科技厅昆医联合专项(No:2012FB098, 2013FZ286);昆明市卫生科技人才培养暨内设研究(No:2016SWJG)

¹ 昆明医科大学附属延安医院老年病科, 云南省心血管病重点实验室(昆明, 650051)

² 云南省文山州中医院心内科

³ 云南省大理州中医医院内四科

通信作者:杨莉, E-mail: 13330466619@189.cn

lected with the hypertension in Wa female people.

Key words essential hypertension; Wa ethnic minorities; genetic polymorphism; ACE2

原发性高血压(Essential hypertension, EH)是一种以环境和遗传因素相互作用的常见心血管疾病^[1],也是一种多基因多因素疾病,不同遗传表型对发病率有较大影响。因此寻找高血压的易感基因将有利于探究其发病机制。肾素血管紧张素系统(RASS)在血压的调节中发挥重要作用,血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)是 RAAS 中的关键调控酶,也是高血压病的候选基因^[2-3],在各个组织中表达广泛,在心肾局部 RASS 发挥着特殊作用^[4],其表达量及活性异常,参与了高血压的发病过程^[5-6]。

ACE2 属于 X 染色体相关基因,目前有报道的是位于 3、6、8、11、14、16 这几个内含子区域的多态位点。研究表明种族和性别对两者之间的关联性有显著影响^[7-8]。我国作为一个多民族国家,有必要将种族及地区差异纳入到高血压易感基因的研究范畴^[9]。因此,本研究选取云南临沧市耿马县的佤族人群,该地区较为落后,佤族与外界通婚较少,遗传背景较为单一,是研究遗传因素对 EH 影响的理想人群。本次应用 Snapshot 技术检测该地区佤族高血压与对照人群 ACE2 基因 20 个多态位点的基因型,便于探究佤族高血压与 ACE2 基因多态性的相关关系。

1 对象与方法

1.1 对象

采用整群随机抽样的方法,选取 2014 年 10 月在云南省临沧市耿马县四排山乡筛查的佤族高血压人群和佤族正常人群样本,所有样本收集均获患者知情同意。

病例组:将筛选出的 260 例高血压患者作为病例组。对照组:在健康的佤族人群中随机选取 290 例作为对照组。本研究所选取的病例组和对照组均为 3 代以上佤族,且无迁徙及与外族通婚。所选对照组和病例组成员地域接近,性别比例相当。

1.2 一般资料

采用问卷调查收集调查对象的人口学基本信息(包含姓名、年龄、性别、居住地、高血压病史及类型、生活习惯等数据),同时进行体格检查、空腹采集静脉血。

1.3 血液基因组 DNA 提取

所有入选的患者均采集清晨空腹静脉血 5 ml,置于普通离心管,在 2 h 内以 $4\,000 \times g$ 离心 5 min 分离血清,分装后置于 -80°C 冰箱冻存待测。采用 Thermo DNA 自动提取仪提取基因组 DNA,试剂盒使用 Magen 磁珠法血液 DNA 提取试剂盒。

1.4 基因分型检测

通过在 NCBI 网站中的 SNP 数据库及 HapMap 网站中的数据库对 ACE2 基因进行检索,筛选出内含子区域中 20 个 SNPs 位点,引物序列、PCR 合成和 PCR 产物测序均由北京六合华大基因公司完成。

1.5 统计学处理

基因分型后的结果采用 SPSS19.0 软件进行数据统计分析,计数资料及 ACE2 基因型分布的比较应用 χ^2 检验。首先用 Hardy-Weinberg 平衡在线检测软件对各个多态性位点进行 Hardy-Weinberg 平衡检测,以 $P > 0.05$ 表示符合 Hardy-Weinberg 平衡,明确所选样本是否来自于同一个孟德尔遗传群体,以排除因样本选择造成的误差。利用 Haploview 4.2 软件对多态位点进行单倍体预测,在对每个单倍体进行易感性分析时,将其他所有单倍体合并为 1 组作为对照,用 χ^2 检验比较单倍体在两组间分布的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。同时使用 SHEsis 在线分析软件对相关多态性位点进行单倍型构建,分析单倍型与佤族 EH 的相关性。

2 结果

2.1 研究人群的整体特征

本次临沧佤族调查总人数为 838 例,共采集血液样本 825 例。其中佤族高血压人群 260 例(病例组),另选取正常佤族对照 290 例(对照组)。

2.2 ACE2 多态位点检测结果

外周血 ACE2 基因目的片段测序后,在 20 个已报道的多态位点中发现 5 个位点在佤族人群中具有多态性。在第 3 内含子区域的多态性位点,分别是 rs2106809、rs6632677 位点。在第 18 内含子区域的多态性位点,分别是 rs2074192、rs714205。在第 5 内含子发现 1 个多态位点,即 rs2285666。(表 1)。

表 1 ACE2 基因在佤族人群检测到的多态性位点信息
Table 1 Polymorphic bit information

简号	rs 编号	染色体位置	内含子位置	等位基因
A12	rs2106809	15599938	Intron3	A/G
A2	rs6632677	15596749	Intron3	C/G
A20	rs2074192	15564667	Intron18	C/T
A7	rs714205	15565781	Intron18	C/G
A13	rs2285666	15592225	Intron5	C/T

2.3 Hardy-Weinberg 平衡测试

本研究发现了 5 个多态性位点。将这些多态性位点的等位基因数据在佤族高血压和非高血

压组中进行 χ^2 检验,显示均符合 Hardy-Weinberg 平衡测试($P>0.05$)。在各个位点中的女性及男性群体中也得出 $P>0.05$ 的结果,提示群体基因遗传平衡,确定女性及男性样本来自同一个孟德尔群体,具有较好群体代表性。

2.4 多态位点的统计学分析

2.4.1 Rs6632677 位点的统计结果 对总人群中该位点的 GG 基因型、CG 基因型、CC 基因型、G 等位基因、C 等位基因的分布进行比较,未发现该位点与佤族 EH 相关联。在女性人群中对各基因型及各等位基因进行分析也未发现与其相关联的位点。在佤族男性人群中也未发现具有统计学意义的基因型及等位基因(表 2)。

2.4.2 Rs2106809 位点的统计结果 在总人群中发现,对该位点的 GG 基因型、GA 基因型、AA 基

因型、G 等位基因、A 等位基因的分布进行比较,未发现此位点与佤族 EH 相关联。在男性人群中对各基因型及各等位基因进行分析后,也未发现与其相关联的基因型或者等位基因频率。在佤族女性人群中也未发现具有统计学意义的基因型及等位基因(表 3)。

2.4.3 Rs2285666 位点的统计结果 在总人群中发现 CC 基因型及 C 等位基因是 EH 的保护因素($P<0.05$, $OR<1$),而 T 等位基因是 EH 的致病因素($P<0.05$, $OR>1$)。在男性人群中对各基因型及各等位基因在病例组及对照组进行分析后,也未发现与其相关联的位点。在女性人群中的结果与总体人群一致,即 CC 基因型及 C 等位基因是 EH 的保护因素($P<0.05$, $OR<1$),而 T 等位基因是佤族女性高血压的致病因素($P<0.05$, $OR>1$)(表 4)。

表 2 Rs6632677 位点基因型分布及统计分析结果
Table 2 Genotype distribution

SNPs	人群	基因型/等位基因	等位基因频率					95%CI
			病例组(260 例)	对照组(290 例)	P	P	OR	
Rs6632677	总人群	GG	248	276	0.352	0.907	1.048	0.476~2.310
		CG	10	8		0.474	1.410	0.548~3.628
		CC	2	6		0.204	0.367	0.073~1.834
		C	14	20	0.47	0.47	0.775	0.387~1.550
		G	506	560	0.47	0.47	1.291	0.645~2.582
	男性	GG	106	118	0.687	0.498	1.797	0.323~10.008
		CG	0	0				
		CC	2	4		0.498	0.557	0.100~0.101
		C	4	8	0.338	0.338	0.557	0.165~1.875
		G	212	236	0.338	0.338	1.797	0.533~6.052
	女性	GG	142	158	0.320	0.817	0.899	0.363~2.222
		CG	10	8		0.481	1.408	0.541~3.667
		CC	0	2		0.177	1.012	0.995~1.029
		C	10	12	0.038	0.038	0.918	0.391~2.157
		G	294	324		0.038	1.089	0.464~2.558

表 3 Rs2106809 位点基因型分布及统计分析结果
Table 3 Genotype distribution

SNPs	人群	基因型/等位基因	等位基因频率					95%CI
			病例组(260 例)	对照组(290 例)	P	P	OR	
rs2106809	总人群	GG	98	116	0.792	0.57	0.91	0.64~1.28
		GA	78	80		0.53	1.13	0.77~1.63
		AA	84	94		0.979	0.995	0.696~1.423
		A	246	268	0.715	0.715	1.045	0.824~1.325
		G	274	312		0.715	0.957	0.755~1.213
	男性	GG	56	60	—	—	—	—
		GA	0	0	—	—	—	—
		AA	52	62	—	—	—	—
		A	104	124	0.56	0.56	0.89	0.62~1.29
		G	112	120		0.56	1.11	0.77~1.60
	女性	GG	42	56	0.59	0.34	0.79	0.49~1.28
		GA	78	80		0.37	1.226	0.79~1.91
		AA	28	32		0.97	0.992	0.56~1.74
		A	134	144	0.49	0.49	1.12	0.882~1.53
		G	160	192		0.49	0.87	0.653~1.227

2.4.4 Rs714205 位点的统计结果 在总人群中发现,对该位点的 GG 基因型、GC 基因型、CC 基因型、G 等位基因、C 等位基因布进行比较,CC 基因型及 C 等位基因是 EH 的保护因素($P<0.05$, OR <1),G 等位基因是 EH 的致病因素($P<0.05$, OR

<1),与高血压发病相关。在男性人群中对各基因型及各等位基因进行分析后,也未发现与其相关联的基因型或者等位基因频率。在佤族女性人群发现 CC 基因型及 C 等位基因均是原发性高血压的保护因素($P<0.05$, OR <1)(表 5)。

表 4 Rs2285666 位点基因型分布及统计分析结果

Table 4 Genotype distribution

SNPs	人群	基因型/等	等位基因频率					95%CI	
		位基因	病例组(260 例)	对照组(290 例)	P	P	OR		
rs2285666	总人群	TT	102	96	0.103	0.135	1.305	0.920~1.849	
		TC	78	80		0.390	1.125	0.777~1.628	
		CC	80	114		0.036	0.686	0.482~0.977	
	男性	T	282	272	0.015	0.015	1.342	1.058~1.701	
		C	238	308	0.015	0.015	0.745	0.588~0.945	
		TT	60	64	0.73	0.638	1.133	0.674~1.905	
		TC	0	0					
		CC	48	58		0.638	0.883	0.525~1.485	
		T	120	128	0.506	0.506	1.133	0.784~1.636	
		C	96	116	0.506	0.506	0.883	0.611~1.275	
		女性	TT	42	32	0.028	0.049	1.623	0.961~2.741
			TC	78	80		0.509	1.159	0.747~1.799
	CC		32	56		0.014	0.533	0.322~0.884	
	T		162	144	0.008	0.008	1.521	1.113~2.078	
	C		142	192		0.008	0.657	0.481~0.898	

表 5 Rs714205 位点基因型分布及统计分析结果

Table 5 Genotype distribution

SNPs	人群	基因型/等	等位基因频率					95%CI
		位基因	病例组(260 例)	对照组(290 例)	P	P	OR	
rs714205	总人群	GC	76	76	0.147	0.627	1.163	0.800~1.691
		GG	106	104		0.237	1.231	0.872~1.738
		CC	78	110		0.05	0.701	0.491~1.001
		C	232	296	0.033	0.033	0.773	0.610~0.980
		G	288	284		0.033	1.294	1.020~1.641
	男性	GC	0	0	0.542			
		GG	60	68		0.978	0.993	0.589~1.672
		CC	48	54		0.978	1.007	0.598~1.697
		C	96	108	0.969	0.969	1.007	0.697~1.456
		G	120	136	0.969	0.969	0.993	0.687~1.435
	女性	GC	76	76	0.016	0.394	1.211	0.780~1.879
		GG	46	36		0.071	1.591	0.960~2.638
		CC	30	56		0.006	0.492	0.295~0.821
		C	136	188	0.005	0.005	0.637	0.466~0.871
		G	168	148		0.005	1.569	1.148~2.144

2.4.5 Rs2074192 位点的统计结果 在总人群中发现,对该位点的 TT 基因型、CC 基因型、CT 基因型、C 等位基因、T 等位基因的分布进行比较,未发现此位点与佤族 EH 相关联。在男性人群中对各基因型及各等位基因进行分析后,也未发现与其相关联的基因型或者等位基因频率。在佤族女性人群中也未发现具有统计学意义的基因型及等位基因(表 6)。

对上述 5 个多态性位点(rs2074192、rs2106809、

rs2285666、rs6632677、rs714205)的基因型及等位基因频率在病例组及对照组进行统计分析,具体结果如下:

佤族高血压男性人群中:该 5 个多态位点都未发现与 EH 发病相关。每一多态位点的基因型及等位基因频率也未发现与 EH 发病相关。

佤族高血压女性人群中:rs2285666 位点的 CC 基因型及 C 等位基因、rs714205 位点的 CC 基因型及 C 等位基因均是 EH 的保护因素($P<0.05$, OR

表 6 Rs2074192 位点基因型分布及统计分析结果

Table 6 Genotype distribution

SNPs	人群	基因型/等	等位基因频率				95%CI	
		位基因	病例组(260 例)	对照组(290 例)	P	P		OR
rs2074192	总人群	CT	80	74	0.298	0.171	1.297	0.893~1.884
		TT	80	88		0.914	1.020	0.709~1.467
		CC	100	128		0.177	0.791	0.563~1.112
		C	280	330	0.310	0.310	0.884	0.697~1.122
		T	240	250	0.310	0.310	1.131	0.892~1.436
	男性	CT	0	0	0.324			
		TT	52	54		0.555	1.169	0.695~1.966
		CC	56	68		0.250	1.356	0.806~2.280
		C	112	136	0.404	0.404	0.855	0.592~1.235
		T	104	108		0.404	1.169	0.810~1.689
	女性	CT	80	74	0.289	0.125	1.411	0.908~2.193
		TT	28	34		0.681	0.890	0.510~1.553
		CC	44	60		0.197	0.733	0.458~1.175
		C	88	194	0.492	0.492	1.150	0.772~1.714
		T	56	142	0.492	0.492	0.869	0.583~1.296

<1), 而 rs2285666 位点的 T 等位基因、rs714205 位点的 G 等位基因均佤族女性高血压的致病因素 ($P<0.05$, $OR>1$)。

2.5 连锁不平衡分析

运用 Haploview 软件对发现的 5 个多态位点进行检测, 在佤族分别建立病例组和对照组进行连锁不平衡的检测。在各基因中将最小等位基频率大于 0 的多态性位点进行连锁不平衡分析, 根据连锁不平衡系数 D 和 r^2 作图。以 $D>0.8$ 作为参考。图中红色表示强连锁不平衡, 以 $D>0.8$ 和 $r^2>0.8$ 作为参考。

ACE2 基因在佤族发现的多态位点为上述 5 个, 对这 5 个位点在佤族高血压组及非高血压组进行分析, 发现 D 均 >0.8 , 且较为接近完全连锁标准 1, 根据孟德尔遗传学定律, 可认为上述 5 个多态位点存在强连锁不平衡现象(见表 7 及图 1)。可以进一步做单倍型分析。

表 7 连锁不平衡分析 D 值

Table 7 Dvalue

D 值	rs2106809	rs2285666	rs6632677	rs714205
rs2074192	0.906	0.924	1.000	0.963
rs2106809	—	0.947	0.999	0.937
rs2285666	—	—	0.999	0.954
rs6632677	—	—	—	1.000

r^2 值在 rs2285666、rs2074192、rs2106809、rs714205 间的值趋近且大于 0.8, 在以后的研究中可以相互替代, rs6632677 与 rs2285666、rs2074192、rs2106809、rs714205 间的值远远小于 0.8, 表明 rs6632677 与另外 4 个位点不可以在以后的试验中彼此替代进行分析。见表 8、图 2。



表示这 5 个位点间存在强连锁不平衡。

图 1 佤族高血压组与非高血压组连锁不平衡分析的 D 值图

Figure 1 Dvalue

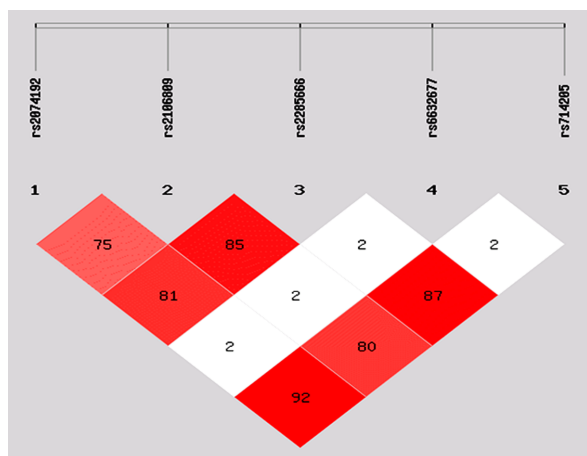
表 8 连锁不平衡分析 r^2 值

Table 8

r^2 值	rs2106809	rs2285666	rs6632677	rs714205
rs2074192	0.751	0.820	0.026	0.927
rs2106809	—	0.855	0.028	0.805
rs2285666	—	—	0.027	0.875
rs6632677	—	—	—	0.026

2.6 单倍型构建与分析

对佤族 ACE2 基因多态性位点运用 SHEsis 在线分析软件进行单倍型分析, 佤族人群的 5 个位点存在连锁不平衡现象, 而部分位点部分基因型频率较低, 总共出现了 12 种单倍型, 对这 12 种单倍型在病例组和对照组中进行比较分析, 发现这 5 个位点组成的单倍型与佤族 EH 均无关联(表 9)。



表明仅 rs2285666、rs2074192、rs2106809、rs714205 这 4 个位点可以在以后的研究中相互替代。

图 2 佤族高血压组与非高血压组的多态位点进行连锁不平衡分析

Figure 2 Chain imbalance analysis

3 讨论

在高血压的发病机制中,遗传背景和交感神经系统发挥重要作用。肾素-血管紧张素系统(RASS)作为交感神经系统中重要调节环节,其主要功能是维持水、电解质平衡。ACE2 是该系统的重要组成部分。ACE2 主要通过减少 Ang II 的生成^[9];促进血管舒张性前列腺素、一氧化氮(NO)、缓激肽等舒血管物质的释放;抑制血管平滑肌细胞增殖,减少血管的氧化应激损伤,改善血管壁结构来达到参与血压调节^[10-11]。ACE2 基因一共有 18 个外显子,至今已发现的 ACE2 基因的 SNP 位点共有 140 多个,绝大多数位点处于非编码的内含子区域,研究较多的是位于 3、6、8、11、14、16 这几个内含子区域的多态位点^[12]。国内外多项研究表明,种族和性别对两者之间的关联性有显著影响^[11-13]。这些基因多态性研究的不一致性,说明种族、性别、地区的差异与 ACE2 多态性相关性

较大。

ACE2 基因的 rs2285666 这一位点在国内研究中发现其 A/G 突变与收缩压和舒张压上升均有关^[14]。但在另一项汉族人群中却发现该位点碱基突变与高血压并无关系。部分研究中发现 rs2285666 多态性是不同民族女性及汉族男性患高血压的危险因素^[15-16]。但是也有研究表明 ACE2 基因多态性与中国汉族 EH 之间无相关性^[17]。在一项印度人群中的研究中则发现 rs2106809 这一多态位点与男性、女性的高血压均相关。但是对本次佤族人群的研究并没有发现这一特点。高加索人种的研究结果显示,ACE2 的 4 个多态位点(rs4646156、rs879922、rs4240157、rs233575)与高血压并无关联^[18],这与本次研究相符合。结合本研究及以上研究表明,种族和性别对两者之间的关联性有显著影响^[19],但在不同的人种中的研究仍需要更大样本量的验证。

本研究中发现的 5 个多态位点均是已报道过的位点。其中仅发现 2 个位点与佤族女性高血压发病相关,这与 ACE2 基因的生物学特性相关。研究表明 rs2285666 的 A 等位基因与女性心血管疾病死亡相关,该研究表明这与女性携带两条 X 性染色体有关,这大大增加了女性患心血管疾病的风险^[20]。国内研究检测到 rs2285666 位点的突变多为 A/G 突变^[21],而本研究为 C/T 突变。而关于 rs714205 的研究多集中于糖尿病^[21],对于其与高血压患病风险的研究较少。这说明与佤族高血压相关的基因多态在不同人群中并不相同,这再次证实 ACE2 基因多态性与女性携带两条 X 性染色体有关,导致在不同人群有明显的性别差异^[22-24]。单倍型作为疾病某种表型关联的遗传性标记,能反映个体与个体之间的差异本质,而在本次研究中的 12 种单倍型,并未发现与佤族 EH 相关联的单倍型。

综上所述,ACE2 基因在佤族人群中有 5 个多态位

表 9 ACE2 基因多态单倍型在佤族病例组与对照组的单倍型频率分析及 χ^2 分析

Table 9 Haplotype frequency analysis

单倍型	病例组	对照组	P 值	OR(95%CI)
C A C G C	1.01(0.002)	6.00(0.010)	0.082	0.188(0.023~1.547)
C A C G G	12.0(0.023)	12.05(0.021)	0.783	1.120(0.499~2.513)
C A T G G	0.00(0.000)	16.18(0.028)	0.000	—
C G T C G	13.96(0.027)	20.00(0.034)	0.475	0.777(0.388~1.555)
C G T G G	250.03(0.481)	275.77(0.475)	0.786	1.033(0.815~1.310)
T A C G C	223.94(0.431)	231.72(0.400)	0.258	1.149(0.903~1.461)
T A T G C	6.00(0.012)	4.05(0.007)	0.423	1.669(0.471~5.920)
T G C G C	0.00(0.000)	14.23(0.025)	0.000	—
C A T G C	1.00(0.002)	0.00(0.000)	—	—
C G T G C	2.00(0.004)	0.00(0.000)	—	—
T A C C C	0.04(0.000)	0.00(0.000)	—	—
T G T G G	10.01(0.019)	0.00(0.000)	0.000	—

点,其中 rs2285666 及 rs714205 这两个多态位点与佤族女性高血压人群有一定相关性,此次研究并未发现与高血压相关的单倍型,这为佤族人群 EH 的发病机制和遗传背景研究提供了新的证据和方向。

参考文献

- [1] Zhong JC, Basu R, Guo D, et al. Angiotensin converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis and cardiac dysfunction[J]. *Circulation*, 2010, 122(7): 717–728.
- [2] Tan Z, Wu J, Ma H, et al. Regulation of angiotensin-converting enzyme 2 and Masreceptor by Ang-(1–7) in heart and kidney of spontaneously hypertensive rats [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Sys*, 2011, 12(4): 413–419.
- [3] Yang S, Liu S, Wang Y, et al. High blood pressure in Chinese ethnic minorities: report from rural Yunnan province[J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(11): 1209–1214.
- [4] Ferreira AJ, Shenoy V, Qi Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 activation protects against hypertension-induced cardiac fibrosis involving extracellular signal regulated kinases[J]. *Exp Physiol*, 2011, 96(2): 287–294.
- [5] Burrell LM, Harrap SB, Velkoska E, et al. The ACE2 gene: its potential as a functional candidate for cardiovascular disease[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(1): 65–76.
- [6] 潘小进, 崔爱红, 李健. 原发性高血压血管紧张素转换酶 2 基因多态性与胰岛素抵抗的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(7): 766–768.
- [7] Ma TK, Kam KK, Yan BP, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(11): 1273–1292.
- [8] Santos RA. Angiotensin-(1–7) [J]. *Hypertension*, 2014, 63(10): 1138–1147.
- [9] 王利红, 纪禄凤, 石向慧, 等. 我国不同地区高血压病易感基因研究现状[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(6): 605–608.
- [10] Wu J, Cheng X, Qiu L, et al. Prevalence and clustering of major cardiovascular risk factors in china: a recent cross-sectional survey [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(10): e2712.
- [11] Chen L, Zong Y, Wei T, et al. Prevalence, awareness, medication, control, and risk factors associated with hypertension in Yi ethnic group aged 50 years and over in rural China: the Yunnan minority eye study[J]. *BMC Public Health*, 2015, 15(3): 383–385.
- [12] Xie RB, Liao PJ, Yin RX, et al. Prevalence of hypertension and associated risk factors in Chinese Jing compared with Mulao populations[J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(6): 819–833.
- [13] Cai W, Yin L, Cheng J, et al. Relationship between the single nucleotide polymorphisms of β_2 -adrenergic receptor 5'-regulatory region and essential hypertension in Chinese Kazakh ethnic minority group[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): 8358–8366.
- [14] Barrington DS, Adeyemo AA, Rotimi CN. Childhood family living arrangements and blood pressure in black men: the Howard University Family Study[J]. *Hypertension*, 2014, 63(1): 48–53.
- [15] Carter BL, Coffey CS, Ardery G, et al. Cluster-randomized trial of a physician/pharmacist collaborative model to improve blood pressure control[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2015, 8(3): 235–243.
- [16] Gutierrez J, Williams OA. A decade of racial and ethnic stroke disparities in the United States[J]. *Neurology*, 2014, 82(12): 1080–1082.
- [17] Agyemang C, Snijder MB, Adjei DN, et al. Ethnic Disparities in CKD in the Netherlands: The Healthy Life in an Urban Setting (HELIUS) Study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(3): 391–399.
- [18] Woo D, Rosand J, Kidwell C. The Ethnic/Racial Variations of Intracerebral Hemorrhage (ERICH) study protocol[J]. *Stroke*, 2013, 44(10): e120–125.
- [19] Martin L, Oepen J, Reinehr T, et al. Ethnicity and cardiovascular risk factors: evaluation of 40,921 normal-weight, overweight or obese children and adolescents living in Central Europe[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(1): 45–51.
- [20] Agyemang C, Kieft S, Snijder MB, et al. Hypertension control in a large multi-ethnic cohort in Amsterdam, The Netherlands: the HELIUS study[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 183(2): 180–189.
- [21] Yi SS, Tabaei BP, Angell SY, et al. Self-blood pressure monitoring in an urban, ethnically diverse population: a randomized clinical trial utilizing the electronic health record[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2015, 8(2): 138–145.
- [22] Epstein EJ, Osman JL, Cohen HW, et al. Use of the estimated glucose disposal rate as a measure of insulin resistance in an urban multiethnic population with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(8): 2280–2286.
- [23] Yang M, Zhao J, Xing L, et al. The association between angiotensin-converting enzyme 2 polymorphisms and essential hypertension risk: A meta-analysis involving 14,122 patients[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, 16(4): 1240–1244.
- [24] Yi L, Gu YH, Wang XL, et al. Association of ACE, ACE2 and UTS2 polymorphisms with essential hypertension in Han and Dongxiang populations from north-western China[J]. *J Int Med Res*, 2006, 34(3): 272–283.

(收稿日期: 2018-05-23)