

PIN1 基因多态性与贵州地区民族间原发性高血压的研究*

李瑞超¹ 宋居会¹ 赵安宿¹ 刁晓艳² 张婷¹ 王婵娟¹ 齐晓岚¹ 官志忠¹ 何燕¹

[摘要] 目的:探讨肽基脯氨酰顺反异构酶(*PIN1*)基因单核苷酸多态性(SNP)与贵州苗族、布依族、汉族人群原发性高血压的关联性。方法:通过病例-对照研究方法,选取贵州雷山苗族、荔波布依族及贵阳汉族的原发性高血压和健康对照人群,采用 Sequenom MassARRAY 基因分型技术对以上人群 *PIN1* 基因多态性位点 rs2233678、rs2233679 进行基因分型,分析 SNP 与贵州人群原发性高血压的遗传关系。结果:在贵州苗族、布依族、汉族人群中,高血压组和对照组性别和 BMI 间的差异均无统计学意义;高血压组的平均年龄均大于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。rs2233678、rs2233679 在不同人群的分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡。在苗族、布依族及汉族高血压组和对照组人群中,rs2233678、rs2233679 等位基因及基因型差异均无统计学意义;rs2233678 和 rs2233679 存在强连锁不平衡,以 rs2233678-rs2233679 构建的单倍型 GC 和单倍型 GT 与原发性高血压不存在显著关联性;多因子降维分析显示,rs2233678、rs2233679 与 BMI 对于贵州总人群高血压的发生具有强协同作用($\chi^2 = 9.328, P = 0.002$);rs2233679 和 BMI 对于贵州苗族人群高血压的发生具有强协同作用($\chi^2 = 5.624, P = 0.018$);rs2233678 和 rs2233679 对于贵州布依族人群高血压的发生具有强协同作用($\chi^2 = 5.323, P = 0.021$)。结论:*PIN1* 基因 rs2233678、rs2233679 可能共同影响贵州人群原发性高血压的发生。

[关键词] 原发性高血压;肽基脯氨酰顺反异构酶;基因多态性;贵州民族

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.05.010

[中图分类号] R544.1 [文献标志码] A

Study on the relationship between *PIN1* gene polymorphism and essential hypertension among ethnic groups in Guizhou

LI Ruichao¹ SONG Juhui¹ ZHAO Ansu¹ DIAO Xiaoyan² ZHANG Ting¹
WANG Chanjuan¹ QI Xiaolan¹ GUAN Zhizhong¹ HE Yan¹

(¹Key Laboratory of Endemic and Ethnic Diseases, Ministry of Education & Key Laboratory of Medical Molecular Biology of Guizhou Province & Collaborative Innovation Center for Prevention and Control of Endemic and Ethnic Regional Diseases Co-constructed by the Province and Ministry, Guizhou Medical University, Guiyang, 550004, China; ²Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University)

Corresponding author: HE Yan, E-mail: annieheyan@gmc.edu.cn

Abstract Objective: To investigate the association of peptidylprolyl cis-trans isomerase (*PIN1*) gene single nucleotide polymorphism(SNP) with essential hypertension in Guizhou Han, Miao and Buyi populations. **Methods:** A case-control study was used to select patients with essential hypertension and healthy controls from Leishan Miao, Libo Buyi and Guiyang Han populations in Guizhou. Sequenom MassARRAY genotyping technique was used to genotype the *PIN1* gene polymorphisms rs2233678 and rs2233679 in these populations. We analyzed the genetic relationship between SNP and essential hypertension in Guizhou populations. **Results:** There were no significant differences in gender and BMI between the hypertension group and the control group among the Miao, Buyi and Han populations in Guizhou ($P > 0.05$). The mean age of the hypertension group was greater than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P = 0.001, P < 0.001$ and $P = 0.004$). The distributions of rs2233678 and rs2233679 in different populations were in line with Hardy-Weinberg equilibrium ($P >$

*基金项目:国家自然科学基金(No:31560306,U1812403);贵州省科技支撑计划项目[No:黔科合支撑(2019)2807]

¹贵州医科大学地方病与少数民族疾病教育部重点实验室 贵州省医学分子生物学重点实验室 省部共建地方病及民族区域性疾病防控协同创新中心(贵阳,550004)

²贵州医科大学附属医院心血管内科

通信作者:何燕,E-mail:annieheyan@gmc.edu.cn

0.05). There was no significant difference in allele and genotype of rs2233678 and rs2233679 among Miao, Buyi and Han hypertension group and control group ($P > 0.05$). There was strong linkage disequilibrium between rs2233678 and rs2233679, and the haplotype GC and haplotype GT constructed with rs2233678-rs2233679 were not significantly associated with essential hypertension ($P > 0.05$). The results of multi-factor dimensionality reduction analysis showed that rs2233678, rs2233679 and BMI had strong synergistic effect on the occurrence of hypertension in the general population of Guizhou ($\chi^2 = 9.328, P = 0.002$). rs2233679 and BMI had strong synergistic effect on the occurrence of hypertension in Guizhou Miao population ($\chi^2 = 5.624, P = 0.018$). rs2233678 and rs2233679 had strong synergistic effect on the occurrence of hypertension in the Guizhou Buyi population ($\chi^2 = 5.323, P = 0.021$). **Conclusion:** *PIN1* gene rs2233678 and rs2233679 may jointly affect the occurrence of essential hypertension in Guizhou populations.

Key words essential hypertension; peptidylprolyl cis-trans isomerase (*PIN1*); gene polymorphism; Guizhou populations

原发性高血压是一种复杂的多因素疾病^[1], 2018年中国慢性病及危险因素调查显示,贵州省18岁以上人群高血压患病率高于全国平均水平^[2-3]。随着研究的深入,越来越多与血压关联的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)被报道^[4],遗传因素在血压调节中起着重要作用^[5]。肽基脯氨酰顺反异构酶(peptidylprolyl cis/trans isomerase, *PIN1*)可通过识别蛋白质中丝氨酸/苏氨酸-脯氨酸基序,影响pRb通路以及cyclin通路调控血管平滑肌细胞衰老,是血管平滑肌细胞衰老调节机制中的关键因子^[6]。*PIN1*还参与调控内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的pSer¹¹⁶去磷酸化,增强eNOS活性和一氧化氮生成,促进血管舒张动力,维持血压,*PIN1*缺乏会导致内皮功能障碍和高血压^[7]。有研究指出,*PIN1*基因多态性位点rs2233678、rs2233679可能与冠心病(coronary heart disease, CHD)风险密切相关^[8-9],而高血压作为与CHD密切相关的危险因素,*PIN1*基因多态性与高血压的遗传关联研究罕见报道。因此,本研究采用病例对照法,探讨贵州苗族、布依族、汉族人群原发性高血压与*PIN1*基因rs2233678、rs2233679的关系,为原发性高血压的遗传发病机制和防控策略提供可参考的理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

采用简单随机抽样的成组设计方法,选取2016年—2018年贵州医科大学附属医院以及雷山和荔波县各乡镇卫生院门诊、住院及健康体检人群为研究对象进行病例对照研究。在贵州苗族和布依族聚居县(雷山县和荔波县),随机选择各两个乡镇、每个乡镇选择2个村落进行健康素质调查研究。调查发现的血压异常者,后续又择期重新测量不少于2次。最终选取原发性高血压患者343例,其中苗族110例,布依族119例,贵阳汉族114例;健康对照组335例,其中苗族111例,布依族117例,贵阳汉族107例。本研究获贵州医科大学附属

医院伦理委员会审批,批准文号:2015伦审第(29)号。所有对象均自愿参加此次研究,并签署知情同意书。

1.1.1 高血压组纳入标准 符合2010年中国高血压防治指南的标准:年龄 ≥ 18 周岁;非同日3次测量血压,静息状态收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg;既往已诊断为原发性高血压,目前正服用降压药而血压正常的患者。所有研究对象均为世居贵州的汉族、苗族和布依族人群,且3代内无异族通婚史。排除继发性高血压、先天性心脏病、心肌病、瓣膜疾病、肝肾衰竭、孕妇、药物滥用或具有精神疾病史患者。

1.1.2 对照组纳入标准 收缩压 < 140 mmHg和舒张压 < 90 mmHg;无高血压病史,未服用降压药。所有研究对象均为世居贵州的汉族、苗族和布依族人群,且3代内无异族通婚史。排除标准与高血压组相同。

1.2 方法

1.2.1 基本信息收集 所有研究对象均记录民族、性别、年龄、血压、身高、体重等基本资料,并根据《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》和BMI将研究对象分为: BMI正常($18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 24.0 \text{ kg/m}^2$)、BMI过低($\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$)、BMI超重($24.0 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28.0 \text{ kg/m}^2$)、BMI肥胖($\text{BMI} \geq 28.0 \text{ kg/m}^2$)。

1.2.2 DNA提取与定量 利用人外周血DNA提取试剂盒(德国QIAGEN公司)对EDTA抗凝静脉血提取DNA,并用NanoDrop2000核酸定量仪(Thermo Fisher Scientific Inc.)进行浓度和纯度测定,SNP检测要求是:DNA浓度 $> 20 \text{ ng}/\mu\text{L}$, A260/A280在1.6~2.2,不符合要求的DNA样本则舍弃。

1.2.3 引物设计及合成 采用Assay Designer4.0(Agena Bioscience, Inc)进行多重SNP位点的引物设计评估,并根据不同的位点信息酌情调整设计参数,满足最优化标准。采用PAGE引物纯化方法,合成每个SNP位点对应的3条引物,分别

为 2 条 PCR 引物和 1 条单碱基延伸引物。其中 rs2233678 上游引物序列: 5'-ACGTTGGATGGGGCTCTGCAGACTCTATTT-3'; 下游引物序列: 5'-ACGTTGGATGCATATAAGAACACGGAGGAG-3'; 单碱基延伸引物序列: 5'-aGGGAGGAGATGGGCT-3'。

rs2233679 上游引物序列: 5'-ACGTTGGATGACCTGTTTCCCACAGATGTC-3'; 下游引物序列: 5'-ACGTTGGATGGTCCAGAGCCTAGGGAAAAG-3'; 单碱基延伸引物序列: 5'-cGAGCCTAGGGAAAAGTTGAGC-3'。

1.2.4 基因分型检测 利用 MassARRAY 检测平台(Agena Bioscience, Inc.) 依次进行 PCR 扩增反应、虾碱性磷酸酶反应、单碱基延伸反应、树脂纯化、芯片点样、质谱检测, 最后采用 TYPER 4.0 (Agena Bioscience, Inc) 收集原始数据和基因分型图等检测结果。

1.3 统计学处理

利用 SPSS 26.0 进行数据分析。计量资料用 $\bar{X} \pm S$ 表示, 比较采用 *t* 检验; 计数资料以频数 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验; 利用二元 logistic 回归分析 SNPs 与原发性高血压之

间的关联; 利用 SNPStats 在线软件 (<https://snpstats.net/start.htm>) 计算等位基因、基因型频率以及 Hardy-Weinberg 平衡检验; 利用 Haploview 4.2 进行连锁不平衡分析; 同时采用四配子检验法构建单倍型, 并分析各单倍型在高血压组和对照组之间的分布, 计算优势比(odds ratio, OR) 和 95% 置信区间(confidence interval, CI); SNP 交互分析采用 MDR3.0.2 软件。双侧检验 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本资料特征

在贵州苗族、布依族、汉族人群中, 高血压组和对照组性别和 BMI 间的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 高血压组的平均年龄均大于对照组, 且差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 如表 1。

2.2 等位基因及基因型分布

rs2233678、rs2233679 均符合 Hardy-Weinberg 平衡, 提示本研究人群具有群体代表性。比较 SNP 位点在不同人群中的等位基因及基因型频率的差异, 结果显示在苗族、布依族及汉族人群中, 均未发现有显著差异的位点, 见表 2。

表 1 贵州苗族、布依族、汉族研究对象基本特征

Table 1 Basic characteristics of research objects of Miao, Buyi and Han populations in Guizhou

民族	$\bar{X} \pm S$, 例 (%)					
	男性	年龄/岁	BMI 正常	BMI 过低	BMI 超重	BMI 肥胖
总人群						
对照组 (335 例)	151(45.1)	51.93±13.91	176(52.5)	17(5.1)	105(31.3)	37(11.0)
高血压组 (343 例)	164(47.8)	58.87±12.85	156(45.5)	14(4.1)	123(35.9)	50(14.6)
<i>t</i> / χ^2	0.511	-6.744		0.038	2.619	3.031
<i>P</i>	0.475	<0.001		0.845	0.106	0.082
苗族						
对照组 (111 例)	44(39.6)	51.15±15.92	55(49.5)	5(4.5)	39(35.1)	12(10.8)
高血压组 (110 例)	58(52.7)	57.91±13.69	48(43.6)	3(2.7)	42(38.2)	17(15.5)
<i>t</i> / χ^2	3.808	-3.381		0.248	0.500	1.308
<i>P</i>	0.051	0.001		0.724	0.479	0.253
布依族						
对照组 (117 例)	52(44.4)	51.63±13.99	65(55.6)	8(6.8)	33(28.2)	11(9.4)
高血压组 (119 例)	61(51.3)	60.93±12.91	58(48.7)	8(6.7)	41(34.5)	12(10.1)
<i>t</i> / χ^2	1.098	-5.308		0.046	1.258	0.196
<i>P</i>	0.295	<0.001		0.830	0.262	0.658
汉族						
对照组 (107 例)	55(51.4)	53.07±11.40	56(52.3)	4(3.7)	33(30.8)	14(13.1)
高血压组 (114 例)	45(39.5)	57.63±11.74	50(43.9)	3(2.6)	40(35.1)	21(18.4)
<i>t</i> / χ^2	3.17	-2.925		0.049	1.005	1.733
<i>P</i>	0.075	0.004		1.000	0.316	0.188

2.3 遗传模式分析

假设 A、B 分别是基因 X 的主要等位基因和次要等位基因, AA、AB、BB 分别代表野生纯合子、杂合子、突变纯合子, 则基因遗传模式可进行以下分类: 共显性遗传(Codominant, AA vs AB 和 AA vs BB); 显性遗传(Dominant, AA vs AB+BB); 隐性遗传(Recessive, AA + AB vs BB); 超显性遗传

(Overdominant, AA+BB vs AB); 加性遗传(Log-additive, 将 AA、AB 和 BB 作为 B 等位基因递增的有序变量进行 B 等位剂量分析, 判断每多携带一个 B 等位基因带来的风险大小)。利用二元 logistic 回归分析校正年龄、性别、BMI 后, 没有发现 rs2233679 与高血压显著关联的遗传模式, 见表 3。

表 2 *PIN1* 等位基因及基因型分布
Table 2 Distribution of *PIN1* alleles and genotypes

位点	等位基因/ 基因型	3 民族汇总(678 例)		P^a	P^b	苗族(221 例)		P^a	P^b
		对照组	高血压组			对照组	高血压组		
rs2233678	G	658(98)	672(98)	0.737	0.735	219(99)	216(98)	0.990	0.990
	C	12(2)	14(2)			3(1)	4(2)		
	GG	323(96)	329(96)			108(97)	106(96)		
	GC	12(4)	14(4)			3(3)	4(4)		
	P_{HWE}	0.739	0.699			0.885	0.846		
rs2233679	C	377(56)	404(59)	0.328	0.287	131(59)	132(60)	0.832	0.976
	T	293(44)	282(41)			91(41)	88(40)		
	CC	110(33)	115(34)			37(33)	38(35)		
	CT	157(47)	174(51)			57(51)	56(51)		
	P_{HWE}	0.383	0.377			0.517	0.525		

位点	等位基因/ 基因型	布依族(236 例)		P^a	P^b	汉族(221 例)		P^a	P^b
		对照组	高血压组			对照组	高血压组		
rs2233678	G	228(97)	233(98)	0.739	0.736	211(99)	223(98)	0.790	0.788
	C	6(3)	5(2)			3(1)	5(2)		
	GG	111(95)	114(96)			104(97)	109(96)		
	GC	6(5)	5(4)			3(3)	5(4)		
	P_{HWE}	0.776	0.815			0.883	0.811		
rs2233679	C	120(51)	137(58)	0.171	0.269	126(59)	135(59)	0.943	0.566
	T	114(49)	101(42)			88(41)	93(41)		
	CC	35(30)	40(34)			38(36)	37(32)		
	CT	50(43)	57(48)			50(47)	61(54)		
	P_{HWE}	0.117	0.831			0.717	0.250		

注: P_{HWE} : Hardy-Weinberg 平衡检验 P 值; a: 等位基因 P 值; b: 基因型 P 值。

表 3 rs2233679 遗传模式分析
Table 3 Genetic pattern analysis of rs2233679

SNP	遗传模式	基因型	对照组	高血压组	OR(95%CI)	P	调整 OR(95%CI) ^a	P
			(335 例)	(343 例)				
rs2233679	共显性	CC	110(33)	115(33)	1		1	
		CT	157(47)	174(51)	1.06(0.755~1.488)	0.736	0.985(0.690~1.406)	0.932
		TT	68(20)	54(16)	0.760(0.488~1.183)	0.223	0.703(0.442~1.119)	0.137
	显性	CC	110(33)	115(33)	1		1	
		CT-TT	225(67)	228(67)	0.969(0.704~1.334)	0.848	0.898(0.642~1.257)	0.532
	隐性	CC-CT	267(80)	289(84)	1		1	
		TT	68(20)	54(16)	0.734(0.495~1.088)	0.123	0.710(0.469~1.074)	0.105
	超显性	CC-TT	178(53)	169(49)	1		1	
		CT	157(47)	174(51)	1.167(0.864~1.578)	0.314	1.113(0.811~1.528)	0.508
加性	—	—	—	0.898(0.724~1.114)	0.329	0.860(0.686~1.078)	0.190	

a: 调整年龄、性别、BMI。

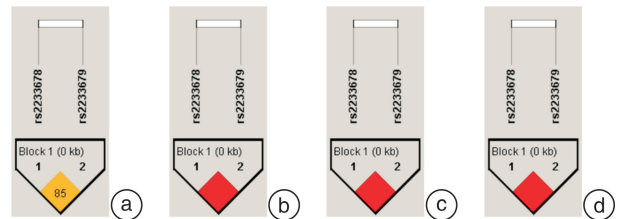
2.4 连锁不平衡及单倍型分析

利用 Haploview 4.2 对 rs2233678、rs2233679 进行连锁不平衡分析, D' = 0 表示完全连锁平衡, D' = 1 表示完全连锁不平衡, $D' > 0.8$ 表示强连锁不平衡, 由红色正方形表示。结果显示, 对于贵州苗族、布依族、汉族及总人群, rs2233678、rs2233679 存在强连锁不平衡 (D' 分别为 0.85, 1, 1, 1), 如图 1 所示。利用四配子检验法构建单倍型 (频率小于 0.03 的单倍型不纳入分析), 并分析各单倍型在高血压组和对照组之间的分布。结果显示, 以 rs2233678-rs2233679 构建的单倍型 GC 和单倍型 GT 与原发性高血压不存在显著关联性 ($P > 0.05$), 如表 4 所示。

2.5 SNP 交互作用分析

利用 MDR3.0.2 软件分析 SNP-SNP/SNP-BMI 的交互效应, 确定包括 1~3 个因子的最佳交互模型。rs2233678、rs2233679 与 BMI 对于贵州总人群高血压的发生具有交互作用 ($\chi^2 = 9.328, P = 0.002$), 训练平衡准确度和检验平衡准确度均在

50% 以上, 交叉验证一致性为 10/10。效应分级图显示交互作用线为红色, 提示交互作用为强协同作用, 如图 2d。rs2233679 和 BMI 对于贵州苗族人群高血压的发生具有强协同作用 ($\chi^2 = 5.624, P = 0.018$), 如图 2a; rs2233678 和 rs2233679 对于贵州布依族人群高血压的发生具有强协同作用 ($\chi^2 = 5.323, P = 0.021$), 如图 2b。汉族 *PIN1* 基因的 SNP-BMI 交互作用和效应图, 如表 5 和图 2c。



a: 贵州总人群 $D'=0.85$; b: 苗族人群 $D'=1$; c: 布依族人群 $D'=1$; d: 汉族人群 $D'=1$ 。

图 1 *PIN1* 基因连锁不平衡分析 (D')

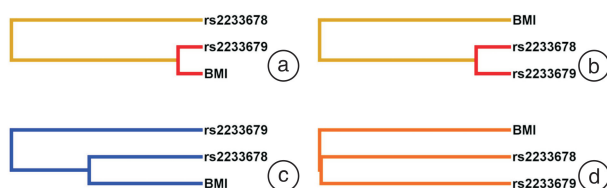
Figure 1 *PIN1* gene linkage disequilibrium analysis (D')

表 4 贵州人群高血压组与对照组的单倍型关联分析

Table 4 Haplotype association analysis between hypertension group and control group in Guizhou populations

民族	单倍型 ^a	对照组	高血压组	χ^2	OR (95% CI)	P
总人群 (678 例)	GC	365 (54)	390 (57)	0.891	1.110 (0.894~1.379)	0.345
	GT	293 (44)	282 (41)			
苗族 (221 例)	GC	129 (58)	128 (58)	0.006	1.015 (0.692~1.487)	0.940
	GT	90 (41)	88 (40)			
布依族 (236 例)	GC	114 (49)	132 (55)	2.049	1.307 (0.906~1.886)	0.152
	GT	114 (49)	101 (42)			
汉族 (221 例)	GC	123 (57)	130 (57)	0.000	1.000 (0.683~1.465)	1.000
	GT	88 (41)	93 (41)			

a: 单倍型 SNP 组合: rs2233678-rs2233679, 频率 < 0.03 的单倍型不纳入分析。



a: 苗族人群 SNP-BMI 交互作用 (221 例); b: 布依族人群 SNP-BMI 交互作用 (236 例); c: 汉族人群 SNP-BMI 交互作用 (221 例); d: 贵州总人群 SNP-BMI 交互作用 (678 例)。具有相互作用的因子放在树叶上, 树枝的颜色表示相互作用从强到弱 (红色、橙色、蓝色)。红色表示最高程度的相互作用或协同作用, 蓝色代表低相互或冗余作用。

图 2 SNP 和 BMI 交互作用效应图

Figure 2 Interaction effect diagram of SNP and BMI

2.6 不同人群等位基因频率分布的差异

将贵州苗族、布依族、汉族对照组人群及 En-

semble 数据库 (<https://asia.ensembl.org/index.html>) 南方汉族 (CHS) 的等位基因频率两两比较, 结果显示, rs2233678 和 rs2233679 在不同人群的等位基因频率分布差异不显著, 如表 6。

3 讨论

2019 年中国农村和城市心血管病分别占死因的 46.74% 和 44.26%^[10], 其中高血压是主要的风险因素^[11]。随着城市化、收入增加和人口老龄化, 中国的高血压负担正在增加。高血压是一种与环境、遗传相关的多因素疾病^[12], 其易感基因的遗传关联研究已成为高血压防治的重要内容之一。贵州位于中国西南地区, 降雨较多、气候湿润, 形成了喜酸、熏、辣、油、酒的饮食习惯^[13], 而汉族、苗族、布依族是贵州人口数最多的民族, 因此, 独特的地理环境和饮食习惯, 使得贵州汉族、苗族、布依族原发性高血压人群具有很大的遗传研究价值。

表 5 SNP 与 BMI 对于高血压影响的交互分析
 Table 5 Interaction analysis of SNP and BMI on hypertension

民族	Locus No.	Model	训练平衡 准确度	测试平衡 准确度	交叉验证 一致性	χ^2	P^a
总人群	1	BMI	0.540	0.534	10/10	4.414	0.036
	2	rs2233679, BMI	0.553	0.514	10/10	7.938	0.005
	3	rs2233678, rs2233679, BMI	0.558	0.527	10/10	9.328	0.002
苗族	1	BMI	0.539	0.529	10/10	1.307	0.253
	2	rs2233679, BMI	0.584	0.502	10/10	5.624	0.018
	3	rs2233678, rs2233679, BMI	0.585	0.484	10/10	5.624	0.018
布依族	1	rs2233679	0.546	0.499	7/10	2.626	0.105
	2	rs2233678, rs2233679	0.572	0.495	5/10	5.323	0.021
	3	rs2233678, rs2233679, BMI	0.602	0.560	10/10	9.441	0.002
汉族	1	BMI	0.551	0.446	6/10	2.029	0.154
	2	rs2233679, BMI	0.561	0.418	9/10	2.794	0.095
	3	rs2233678, rs2233679, BMI	0.565	0.412	10/10	3.377	0.066

注:训练/测试平衡准确度表示训练集和测试集的准确率,用于评估交互模型的预测误差,范围为 0~1,数值越大,准确率越高;交叉验证一致性表示十重交叉验证,比较同一个因子组合被确定的次数,并得到相应的训练/测试平衡准确度;a:置换检验 P 值, $P < 0.05$ 表示模型具有统计学意义;N/10 表示 10 次交叉验证中有 N 次该结果都显著。

表 6 贵州人群与南方汉族等位基因频率的比较

Table 6 Comparison of allele frequencies between Guizhou populations and southern Han population 频次(%)

位点	等位基因	南方汉族 ^a	苗族对照	布依族对照	汉族对照	P^b	P^b	P^b	P^c	P^d	P^e
rs2233678	G	203(97)	219(99)	228(97)	211(99)	0.294	0.631	0.322	0.553	1.000	0.590
	C	7(3)	3(1)	6(3)	3(1)						
rs2233679	C	125(60)	131(59)	120(51)	126(59)	0.913	0.081	0.892	0.097	0.978	0.107
	T	85(40)	91(41)	114(49)	88(41)						

a:数据来自 Ensemble 数据库;b:苗族、布依族、汉族分别与南方汉族比较;c:苗族与布依族比较;d:苗族与贵州汉族比较;e:布依族与贵州汉族比较。

PIN1 蛋白基因位于人类染色体 19p13.2 区域,全长 14 372 bp,包含 6 个外显子,由 163 个氨基酸组成,包含 N 端 WW 蛋白相互作用结构域和 C 端 PPIase 结构域,WW 结合域可特异性地识别、结合磷酸化蛋白的丝氨酸/苏氨酸-脯氨酸基序;PPIase 结合域催化蛋白发生顺反异构,从而影响蛋白质功能和(或)稳定性,参与调控细胞周期、应激、炎症、磷酸化信号转导等生命活动过程^[14-16],与动脉粥样硬化、高血压、糖尿病、冠状动脉再狭窄和心脏肥大等心血管疾病有关^[17-19]。据报道,*PIN1* 在肺动脉高压 SD 大鼠的肺组织中过表达,并参与肺血管重构过程^[20]。*PIN1* 基因敲除小鼠主动脉 eNOS 的 Ser116 磷酸化增强,NO 生成和内皮依赖性松弛反应的减少,提示 *PIN1* 缺乏诱发内皮功能障碍和相关高血压^[7]。

基因多态性可以影响基因的表达^[21]。对于 *PIN1* 基因多态性的研究,目前最为广泛的是启动子多态性位点 rs2233678 和 rs2233679,主要集中于癌症和阿尔茨海默病的关联研究,而直接与高血

压的研究较为少见。有研究指出,*PIN1* 基因多态性位点 rs2233678、rs2233679 可能与 CHD 风险密切相关,rs2233679 中的 667T 等位基因可能比 667C 诱发更高的 CHD 风险,TT 基因型是增加 CHD 发病率新的遗传标志物^[8-9]。但是,也有研究指出,rs2233678 位点与中国东南部人群的高血压易感性无显著关系^[22]。本研究也没有发现 rs2233678、rs2233679 位点与高血压的独立关联性。

高血压、糖尿病等多基因病通常不遵循普通的孟德尔遗传模式,一个基因修饰另一个基因的表现型,产生复杂的高阶交互作用,可以发生在两个或多个基因之间^[23],高血压的患病风险可能是基因间或基因与环境相互作用的结果。因此,本研究通过多因子降维分析探讨 rs2233678、rs2233679、BMI 之间的交互作用对于高血压易感性的影响,结果显示,rs2233678、rs2233679 与 BMI 对于高血压的发生具有强协同作用,其中的可能机制包括:*PIN1* 参与糖脂代谢和肥胖,通过活化 c-Jun 氨基

末端激酶和核糖体蛋白 S6 激酶,诱导胰岛素抵抗^[24],增强胰岛素信号通路,活化脂肪酸合成限速酶,促进脂肪生成,进而影响高血压的发生^[25]。同时,也有研究表明,高 BMI 是心血管疾病的危险因素^[26],BMI、rs4963 和 rs16843452 之间的相互作用与高血压易感性有关^[27],与本研究结论相符。

民族在迁移过程中,由于地理环境的阻隔以及文化的影响,不同民族间存在不同程度的基因交流,可能导致不同民族人群,同一基因具有独特的遗传特点,例如 rs1801133 等位基因及基因型频率在贵州汉族与苗族、布依族人群具有显著差异^[28]。而本研究发现,rs2233678 和 rs2233679 等位基因及基因型在贵州苗族、布依族、汉族之间,或与南方汉族人群相比,均具有相似的遗传分布特点,这可能是不同民族之间交流与同化的结果。

本次研究的不足之处是部分人群缺乏胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白等与高血压密切相关的生化指标,因而未能采纳进来分析它们之间的相关性。同时也缺乏吸烟、饮食、文化水平等环境资料,而未能进行基因与环境的交互作用分析。因此,*PIN1* 基因多态性与原发性高血压的相关性,值得在更大、指标更全的人群中研究。

综上所述,本研究探讨 *PIN1* 基因 rs2233678、rs2233679 与贵州地区民族间原发性高血压的关系,结果显示 rs2233678 和 rs2233679 与高血压没有独立的遗传关联,rs2233678、rs2233679 与 BMI 对于高血压的发生具有强协同作用。本研究首次报道 *PIN1* 基因多态性与贵州原发性高血压的关系,不仅丰富了贵州人群 *PIN1* 基因多态性研究的数据,同时,也为进一步了解贵州各民族原发性高血压的遗传机制及防控策略提供可参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 白梦坡,穆耶赛尔·麦麦提明,刘惠娟,等. 原发性高血压患者亚临床甲状腺功能减退与中心动脉压相关指标及脉搏波速度之间的关系[J]. 临床心血管病杂志,2022,38(4):318-322.

[2] 张梅,吴静,张笑,等. 2018 年中国成年居民高血压患病与控制状况研究[J]. 中华流行病学杂志,2021,42(10):1780-1789.

[3] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in china: results from the china hypertension survey, 2012-2015[J]. Circulation, 2018, 137(22):2344-2356.

[4] Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(4):235-250.

[5] Tanira MO, Al Balushi KA. Genetic variations related to hypertension: a review [J]. J Hum Hypertens, 2005, 19(1):7-19.

[6] 张雪,吕磊,王鹏,等. 肽基脯氨酰异构酶 Pin1 在动脉粥样硬化的血管平滑肌细胞衰老中的作用[J]. 实用

医学杂志,2018,34(21):3585-3588.

[7] Chiasson VL, Munshi N, Chatterjee P, et al. Pin1 deficiency causes endothelial dysfunction and hypertension[J]. Hypertension, 2011, 58(3):431-438.

[8] Wang JZ, Zhang YH, Bai J, et al. A preliminary identification of *PIN1* SNP linkage in patients with coronary heart disease from Handan, China[J]. Rev Port Cardiol(Engl Ed), 2021, 40(2):133-139.

[9] Wang JZ, Du WT, Bai J, et al. The association of rs2233679 in the *PIN1* gene promoter with the risk of coronary artery disease in Chinese female individuals [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(8):104935.

[10] 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(4):20-36, 40.

[11] 王继光. 高血压数字平台和数字疗法[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(8):606-609.

[12] Faconti L, McNally RJ, Farukh B, et al. Differences in hypertension phenotypes between Africans and Europeans: role of environment[J]. J Hypertens, 2020, 38(7):1278-1285.

[13] 许桂香. 浅谈贵州苗族传统饮食文化[J]. 凯里学院学报, 2009, 27(5):8-11.

[14] Coppel RL. Repeat structures in a Plasmodium falciparum protein (MESA) that binds human erythrocyte protein 4.1 [J]. Mol Bio Parasitol, 1992, 50(2):335-347.

[15] Liou YC, Zhou XZ, Lu KP. Prolyl isomerase Pin1 as a molecular switch to determine the fate of phosphoproteins[J]. Trends Biochem Sci, 2011, 36(10):501-514.

[16] Lu KP, Zhou XZ. The prolyl isomerase *PIN1*: a pivotal new twist in phosphorylation signalling and disease [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(11):904-916.

[17] Liu M, Yu P, Jiang H, et al. The essential role of pin1 via NF- κ B signaling in vascular inflammation and atherosclerosis in ApoE(-/-) Mice [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3):100.

[18] Kurakula K, Hagdorn Q, van der Feen DE, et al. Inhibition of the prolyl isomerase Pin1 improves endothelial function and attenuates vascular remodelling in pulmonary hypertension by inhibiting TGF- β signalling [J]. Angiogenesis, 2022, 25(1):99-112.

[19] Paneni F, Costantino S, Castello L, et al. Targeting prolyl-isomerase Pin1 prevents mitochondrial oxidative stress and vascular dysfunction: insights in patients with diabetes [J]. Eur Heart J, 2015, 36(13):817-828.

[20] 高帅,杜占慧,刘盼盼,等. 脯氨酰异构酶 1 及其抑制剂对大鼠肺动脉高压的影响及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(3):480-483.

[21] Albert PR. What is a functional genetic polymorphism? Defining classes of functionality [J]. J Psychiatry Neurosci, 2011, 36(6):363-365.

[22] Qiu JJ, Yang RZ, Tang YJ, et al. BRD4 and *PIN1* gene polymorphisms are associated with high pulse pressure risk in a southeastern Chinese population [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1):475.

高血压患者中内脏脂肪指数与晨峰高血压的相关性研究*

常晋东¹ 王兆鹏² 张驰³ 舒谦¹ 李军¹

[摘要] 目的:探讨内脏脂肪指数(VAI)与晨峰高血压发生之间的关系。方法:选取2018年10月—2021年11月在承德医学院附属医院老年病科及全科医疗科住院的高血压病患者539例。行24 h动态血压监测,依据晨间血压水平分为晨峰高血压组342例和非晨峰高血压组197例,应用生物电阻抗法(BIA)测量内脏脂肪,同时收集患者的一般资料,进一步分析VAI与晨峰高血压之间的相关性。结果:①晨峰高血压组VAI高于非晨峰高血压组,差异有统计学意义[(11.10±3.07) vs (10.53±2.97), $P < 0.05$];②晨峰高血压组24 h平均收缩压及舒张压、日平均收缩压及舒张压、夜平均收缩压及舒张压均高于非晨峰高血压组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组24 h收缩压及舒张压变异系数、日收缩压及舒张压变异系数、夜收缩压及舒张压变异系数比较,差异无统计学意义;③多因素logistic回归分析评估VAI是晨峰高血压的独立危险因素($OR = 1.07, 95\%CI 1.00 \sim 1.15$);④在平滑曲线拟合中显示,VAI与晨峰高血压呈线性正相关。结论:在原发性高血压人群中,晨峰高血压发病率较高,且VAI是晨峰高血压发生的危险因素,VAI与晨峰高血压呈线性正相关。

[关键词] 高血压;晨峰高血压;内脏脂肪指数

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.05.011

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** A

Correlation between visceral adiposity index and early morning hypertension in patients with hypertension

CHANG Jindong¹ WANG Zhaopeng² ZHANG Chi³ SHU Qian¹ LI Jun¹

(¹Department of General Practice, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China; ²Department of General Practice, Tianjing Beichen Hospital; ³Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College)

Corresponding author: LI Jun, E-mail: lijun.961231@163.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between visceral adiposity index(VAI) and early morning hypertension. **Methods:** A total of 539 patients with hypertension were selected. A 24-hour ambulatory blood pressure monitoring was performed, and the patients were divided into early morning hypertension group and non-early morning hypertension group according to the early morning blood pressure level, and the visceral adiposity

*基金项目:河北省医学科学研究课题计划(No:20220008)

¹承德医学院附属医院全科医疗科(河北承德,067000)

²天津北辰医院全科医疗科

³承德医学院附属医院神经内科

通信作者:李军, E-mail:lijun.961231@163.com

引用本文:常晋东,王兆鹏,张驰,等.高血压患者中内脏脂肪指数与晨峰高血压的相关性研究[J].临床心血管病杂志, 2023,39(5):382-387. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.05.011.

[23] Stanfill AG, Starlard-Davenport A. Primer in genetics and genomics, article 7-multifactorial concepts: gene-gene interactions[J]. Biol Res Nurs, 2018, 20(3): 359-364.

[24] Lee NY, Choi HK, Shim JH, et al. The prolyl isomerase Pin1 interacts with a ribosomal protein S6 kinase to enhance insulin-induced AP-1 activity and cellular transformation[J]. Carcinogenesis, 2009, 30(4): 671-681.

[25] Rosen ED, Macdougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out[J]. Nat Rev Mol Cell Bio, 2006, 7(12): 885-896.

[26] Bhan V, Yan RT, Leiter LA, et al. Relation between o-

besity and the attainment of optimal blood pressure and lipid targets in high vascular risk outpatients[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(9): 1270-1276.

[27] Zhang LN, Ji LD, Fei LJ, et al. Association between polymorphisms of alpha-adducin gene and essential hypertension in Chinese population[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 451094.

[28] 喻艳琴, 谢姣姣, 刁晓艳, 等. MTHFR 基因 rs1801133 位点多态性与贵州苗族和布依族及汉族人群原发性高血压的关系[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(3): 270-276, 280.

(收稿日期:2022-10-12)