

· 临床流行病学 ·

中国原发性高血压患者血管紧张素原 M235T 多态性 Meta 分析

陈鹏 江艳芬 程康

【摘要】 目的 对血管紧张素原(AGT)基因第二外显子 M235T 多态性与原发性高血压的关联性进行 Meta 分析。方法 以原发性高血压组和健康对照组基因型分布的 OR 值为统计量。全面检索相关文献,剔除不符合要求的文献,应用 REVMAN 4.1 软件对各研究结果进行一致性检验和数据合并,并评估发表偏倚的影响。结果 10 篇文献无明显异质性。共包括原发性高血压组患者 853 例,健康对照组 835 名,合并 TT(MT+MM)OR = 1.76, 95% CI: 1.44 ~ 2.16, $P < 0.000 01$, T/M OR = 1.54, 95% CI: 1.31 ~ 1.81, $P < 0.000 01$ 。结论 中国人(汉族为主)AGT M235T 多态性的 T 等位基因和 TT 基因型与原发性高血压危险性增加有关联。

【关键词】 高血压;血管紧张素原;多态现象;Meta 分析

Meta-analysis on the association of AGT M235T polymorphism and essential hypertension in Chinese population CHEN Peng*, JIANG Yan-fen, CHENG Kang. *Xuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xuzhou 221009, China

【Abstract】 Objective To study on the association of M235T polymorphism of the angiotensinogen gene exon 2 (AGT/M235T) and essential hypertension (EH) in Chinese population by means of Meta-analysis. **Methods** Odds ratios (OR) of AGT M235T genotype distributions in EH patients against healthy controls were analyzed. All the relevant studies were identified, poor-qualified studies eliminated, and the risk of publication bias excluded. The Meta-analysis software, REVMAN 4.1, was applied for investigating heterogeneity among individual studies and summarizing the effects across studies. **Results** A total of 853 cases and 835 controls from 10 studies were included. No heterogeneity among the studies was noticed. The frequencies of the AGT TT, MT and MM genotypes were 65%, 30%, and 4.9% in cases and 50.6%, 41.8% and 7.5% in controls respectively. The frequencies of the AGT T allele were 80% in cases and 72% in controls. The pooled OR (with 95% CI) of TT vs MT+MM was 1.76 (1.44-2.16) ($P < 0.000 01$) with T vs M 1.54 (1.31-1.81). The pooled OR of MM vs MT+TT was 0.67 (0.45-1.00) ($P = 0.05$). **Conclusion** In Chinese population (mainly the Hans), TT genotype might be associated with the increased risk of EH while MM genotype be associated with low risk of EH.

【Key words】 Hypertension; Angiotensinogen; Polymorphism; Meta-analysis

血管紧张素原(AGT)基因位于染色体 1q 42 ~ 43,其第二外显子区的 T704C 错义突变,导致编码产物第 235 位氨基酸由甲硫氨酸突变为苏氨酸,即 M235T。人群中存在 MM、TT、MT 三种基因型。目前多数研究认为 M235T 多态性与高血压病相关联。由于种族遗传的差异,不同种族人群基因多态性的基因型分布不同,我国也进行了 AGT M235T 基因多态性与高血压病的关联研究,但结论并不一致。本研究通过对国内已进行的相关研究进行

Meta 分析,提供循证医学证据。

资料与方法

1. 研究对象:利用已发表的中国人原发性高血压 AGT M235T 多态性关联研究文献,系统评价原发性高血压患者 AGT M235T 基因型分布与正常人相比有无差异。患者为病例组,常规体检正常者为对照组。观察指标为两组基因型频数的优势比(OR),包括 TT(MT+MM)OR 和 MM(MT+TT)OR,以及 T 等位基因频数的 OR。

2. 资料来源:以“高血压”、“多态现象”为主题词检索中国生物医学文献数据库、中国学术期刊光盘版和维普中国科技期刊数据库,并以“polymorphism

作者单位 221009 江苏省徐州市中医院(陈鹏);上海市中西医结合医院(江艳芬);上海中医药大学(程康)

第一作者现工作单位:上海中医药大学

(genetics)、“hypertension”为主题词检索 Medline 发现中国香港、台湾地区(非台湾土著人)人群文献各 1 篇,未发现国内或国外研究者发表的中国人以汉族为主的关联研究文献,末次检索日期 2003 年 3 月 24 日。去除重复报告、数据描述不清的文献;因人种差异,个别以国内少数民族为研究对象的研究未纳入。经初步筛选共得到文献 13 篇。

3. 统计学分析:①对各基因型分布进行 Hardy-Weinberg (H-W) 遗传平衡检验,对照组不符合 H-W 遗传平衡定律的文献予以剔除;②应用 Meta 分析软件 REVMAN 4.1 (国际循证医学协作组提供)计算各研究的 TT/(MM + MT)和 MM/(TT + MT)基因型 OR 值 (Peto 法)及 T/M OR 值,对研究结果进行一致性检验(按 $\alpha = 0.1$ 水平)若一致性好,则采用固定效应模型以 Peto 法进行数据合并,计算合并 OR 值;③由 REVMAN 4.1 软件给出漏斗图,并根据 Egger 等^[1]的方法评估发表及其他因素造成的偏倚。

结 果

1. 文献检索结果:各篇文献数据见表 1,2。对各研究基因型分布的遗传平衡检验发现,文献 1-3] 的对照组因不符合 H-W 遗传平衡定律被剔除。其余 10 个研究中,6 个认为 AGT M235T 与高血压病有关,4 个认为无关。

2. 各篇文献研究质量的一般描述:各篇文献均为病例对照研究,研究对象均为中国人,以汉族人为

主,原发性高血压诊断均符合世界卫生组织(WHO)标准,患者随机选择,年龄、性别无特殊限定,文献 [9] 入选为有高血压家族史者,文献 4,8,11,12] 入选为有无高血压家族史混杂者,对照组除文献 6 采用在校大学生、文献 11 采用家系对照外,与高血压组在年龄、性别方面均具可比性,文献 4-6] 均为无家族史者,文献 [7] 有无家族史者各半,文献 [8,11,12] 有无高血压家族史混杂,其余文献未予声明,包含足够信息量用于组间 AGT M235T 基因型分布差异。

3. 对各研究结果 Peto OR 值的一致性检验:TT/(MM + MT) \ MM/(TT + MT) \ T/M OR 值的检验统计量各为 13.70 ($P = 0.13$) \ 5.42 ($P = 0.8$) \ 9.78 ($P = 0.37$),认为各研究一致性较好,可采用固定效应模型进行数据合并。

4. 研究对象基因型分析:纳入数据合并的 10 个研究总计原发性高血压组 853 例,健康对照组 835 名。高血压组 TT、MT、MM 三种基因型频率分别为 65%、30%、4.9%,对照组分别为 50.6%、41.8%、7.5%;两组 T 等位基因频率分别为 80%、72%;TT/(MM + MT)合并 OR 值(95% CI)为 1.76(1.44 ~ 2.16),显著性检验 Z 值为 5.53 ($P < 0.000 01$);MM/(TT + MT)合并 OR 值(95% CI)为 0.67(0.45 ~ 1.00),显著性检验 Z 值为 -1.97 ($P = 0.05$);T/M 合并 OR 值(95% CI)为 1.54(1.31 ~ 1.81),显著性检验 Z 值为 5.24 ($P < 0.000 01$)。

表1 中国原发性高血压患者 AGT M235T 基因型分布

文献编号	地区分布	病例组基因型分布			χ^2	对照组基因型分布			χ^2	Peto OR 值(95% CI)	
		TT	MT	MM		TT	MT	MM		MM/(TT + MT)	TT/(MM + MT)
1 ^[2]	天津	57	56	18	0.50	27	70	15	7.84*	1.03(0.49 ~ 2.15)	2.35(1.38 ~ 3.99)
2 ^[3]	福建	27	24	36	17.02	18	26	51	13.54**	0.61(0.34 ~ 1.09)	1.91(0.97 ~ 3.74)
3 ^[4]	江苏	57	34	41	30.75	26	40	77	18.43**	0.40(0.25 ~ 0.64)	3.26(1.95 ~ 5.45)
4 ^[5]	江苏	64	30	1	1.54	53	24	3	0.02	0.30(0.04 ~ 2.19)	1.05(0.56 ~ 1.97)
5 ^[6]	北京	60	24	5	1.45	39	43	9	0.33	0.55(0.19 ~ 1.64)	2.68(1.49 ~ 4.82)
6 ^[7]	山东	40	14	0	1.20	49	33	3	0.82	0.19(0.02 ~ 1.97)	2.03(1.00 ~ 4.12)
7 ^[8]	上海	48	37	5	0.39	32	53	12	1.94	0.44(0.06 ~ 1.19)	2.29(1.28 ~ 4.07)
8 ^[9]	上海	60	30	10	4.00#	39	52	9	2.04	1.13(0.44 ~ 2.88)	2.31(1.33 ~ 4.01)
9 ^[10]	山东	37	39	7	0.54	35	37	10	0.002	0.67(0.25 ~ 1.82)	1.08(0.58 ~ 1.99)
10 ^[11]	香港	78	22	1	0.16	75	25	3	0.26	0.37(0.05 ~ 2.66)	1.26(0.67 ~ 2.38)
11 ^[12]	安徽	32	21	5	0.01	36	35	8	0.33	0.84(0.27 ~ 2.66)	1.46(0.75 ~ 2.88)
12 ^[13]	江苏	46	28	7	0.81	32	31	6	0.15	0.66(0.24 ~ 1.84)	1.43(0.72 ~ 2.85)
13 ^[14]	台湾	90	11	1	0.95	33	16	0	1.87	4.39(0.07 ~ 289.09)	3.95(1.65 ~ 9.46)

注:文献 1、2、3 被剔除; χ^2_1 、 χ^2_2 分别为病例组、对照组基因型分布 H-W 遗传平衡 χ^2 检验; * $P < 0.01$; ** $P < 0.005$; # $P < 0.05$

表2 中国原发性高血压患者 AGT M235T 等位基因分布

地区	T 等位基因频率 (%)						Peto OR 值 (95% CI)
	高血压组			正常组			
	例数	T 频率	人数	T 频率	人数	T 频率	
江苏	190	158	0.83	160	130	0.81	1.14(0.66~1.98)
北京	178	144	0.75	182	121	0.66	2.10(1.31~3.35)
山东	108	94	0.87	170	131	0.77	1.90(1.03~3.52)
上海	180	133	0.73	194	117	0.60	1.84(1.20~2.83)
上海	200	150	0.75	200	130	0.65	1.61(1.05~2.46)
山东	166	113	0.68	164	107	0.65	1.14(0.72~1.19)
香港	202	178	0.88	206	175	0.84	1.31(0.74~2.31)
安徽	116	85	0.73	158	107	0.67	1.30(0.77~2.20)
江苏	144	106	0.73	116	79	0.68	1.31(0.76~2.24)
台湾	204	191	0.93	98	82	0.83	3.14(1.39~7.09)
合计	1 706	1 366	0.80	1 670	1 195	0.72	1.54(1.31~1.82)

讨 论

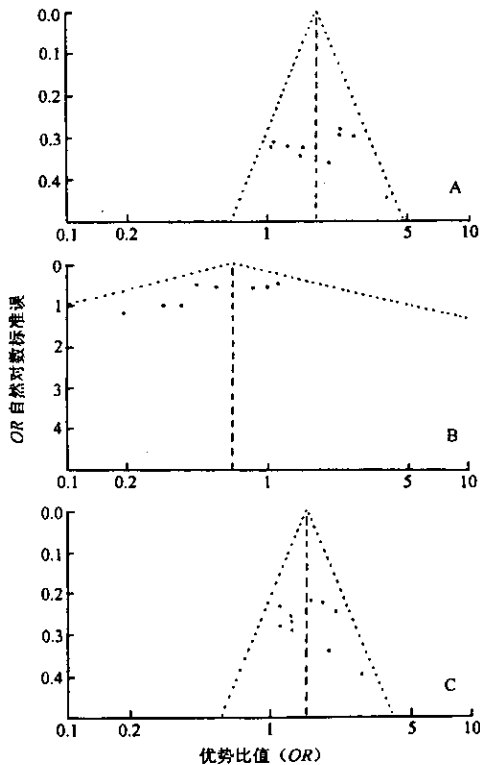
由于血管紧张素系统在高血压病发病中所起的重要作用,其基因多态性与高血压病发病关系的研究在已发现的可能相关基因中是最多的,考虑到种族差异,有必要开展我国 AGT 基因多态性研究,本研究联合使用 4 种文献检索途径,对我国 AGT 基因 M235T 多态性关联研究的相关文献进行了较为全面的检索。1 篇文献^[15]由于基因型资料不全而剔除,鉴于 H-W 遗传平衡定律是群体遗传学研究中的基本定律,进行 H-W 遗传平衡检验可反映样本的代表性,故根据对照组是否符合 H-W 遗传平衡定律对文献进一步筛选。

入选文献的同质性较好,考虑到 $TT(MT + MM)$ OR 值的检验统计量 13.70 与 $\chi^2_{(0.1, 9)} = 14.68$ 接近,我们又采用随机效应模型 DerSimonian-Laird 方法计算其合并 $OR = 1.76(95\% CI: 1.44 \sim 2.16)$,与采用固定效应模型 Peto 法结果几乎相同。

Meta 分析的各步骤中均可能产生各种偏倚,以发表偏倚为最多见。漏斗形图是最常用于判断是否有发表偏倚的方法,以前多以样本含量为纵坐标,效应值为横坐标,《Cochrane Reviewers Handbook 4.1 版》^[16]在横坐标上使用对数刻度,以使大小相同但方向相反的效应与 1.0 距离相同(如 2 和 0.5),并且认为一个试验的统计效力不仅取决于样本量,也与事件的发生率有关,故采用效应自然对数的标准误为纵坐标。影响漏斗图对称性的因素除了发表偏倚外,还有选择偏倚、研究内偏倚及其他抽样偏倚,它简单易行,但只能对结果作定性判断是其缺点。1997 年, Egger 等^[1]采用线性回归模型来检验漏斗图的对称性,以识别发表偏倚。本研究从 $MM(MT + MM)$ 图目测有部分缺失,而根据 Egger 的线性回归法,三者的 Y 轴截距的 90% CI 均包括 0, $P > 0.1$,可以认为无明显发表偏倚。

本研究 $TT(MM + MT)$ 的合并 OR 值为 1.76, $MM(TT + MT)$ 合并 OR 值为 0.67, T 等位基因的合并 OR 值为 1.54,有统计学意义,表明中国人 AGT M235T 多态性的 TT 基因型和 T 等位基因与原发性高血压危险性增加有关,而 MM 基因型可能是原发性高血压的低危因素。Kunz 等^[17]对美国白人所作的 AGT M235T 与高血压病关系的 Meta 分析支持其与高血压病发病相关联,但由于研究的基因型频率数据不全,未予分析基因型有关结果,对照组和病例组 T 等位基因频率分别为 41%、45%,合并 OR 值为

5. 偏倚评估:REVMAN 漏斗图所示(图 1),按 Egger 法, $MM(MT + MT)$, $TT(MM + MT)$, T/M OR 值各除以其标准误与标准误倒数回归分析的 Y 轴截距(90% CI)分别为 0.50(-0.75 ~ 1.76), 5.96(-6.75 ~ 18.67), 4.14(-2.19 ~ 10.47)均包含 0, t 值分别为 0.74($P = 0.47$), 0.87($P = 0.41$), 1.22($P = 0.26$),按照 $\alpha = 0.10$ 水平,未发现显著偏倚。



A: $TT/(MM + MT)$; B: $MM/(TT + MT)$; C: T/M
横轴为优势比值(对数刻度),纵轴为优势比自然对数的标准误
图1 中国原发性高血压患者 AGT M235T Meta 分析漏斗图

1.20(1.11 ~ 1.29);吴雅冬等^[18]在佳木斯地区所作的 AGT 基因 M235T 的调查,报告中国人 T235 等位基因频率为 74.61%,TT 基因型频率为 54%,显著高于美国白人(53%、24%),与美国黑人相似(74%、53%)。本文的 Meta 分析也支持这一点(72%、51%),而美国黑人中高血压发病率约为白人的两倍^[19],我国高血压发病率也在逐年上升,由于 Meta 分析的各研究样本较少,加之对照组难以排除以后发生高血压病的可能性,是否与高 T 等位基因频率有关,尚需大样本的前瞻性研究证实。

参 考 文 献

- 1 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in Meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 1997, 315:629-634.
- 2 梁英姿, 黄体刚, 李飞雪. 血管紧张素原基因多态性与高血压关系的研究. *高血压杂志*, 1998, 6:102-105.
- 3 叶琼, 吴可贵, 谢良地, 等. 血管紧张素原及血管紧张素转化酶基因多态性与高血压之间的关系. *中华医学遗传学杂志*, 2000, 17:28-31.
- 4 朱铁兵, 杨志健, 徐雯, 等. 血管紧张素原 M235T 多态性与原发高血压的相关性研究. *南京医科大学学报*, 2002, 22:363-364, 394.
- 5 李锡明, 王涟, 韩雪莲. 血管紧张素系统基因多态性与原发性高血压的相关研究. *中华医学遗传学杂志*, 2001, 18:292-295.
- 6 王健军, 杨凌, 许毓申. 血管紧张素原基因 M235T 分子变异与原发性高血压的关系. *中国循环杂志*, 1999, 14:219-221.
- 7 龚瑶琴, 龚效伟, 陈丙玺, 等. 血管紧张素原基因变异与原发性高血压关系的探讨. *山东医科大学学报*, 1998, 36:186-188.

- 8 刘静波, 张幼辰, 俞顺章. 血管紧张素原基因多态性与原发性高血压关系研究. *中华流行病学杂志*, 2000, 21:407-409.
- 9 魏向龙, 王谷亮, 李迪元, 等. 原发性高血压血管紧张素转换酶和血管紧张素原基因遗传倾向. *第一军医大学学报*, 2001, 21:432-434.
- 10 管立学, 高颖, 高丽, 等. 血管紧张素基因 M235T 多态性与高血压合并脑梗塞的关系. *潍坊医学院学报*, 2000, 22:171-173.
- 11 Cheung BM, Leung R, Shiu S, et al. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and hypertension in Chinese. *J Hypertens*, 1998, 16:1137-1140.
- 12 王爱玲, 余元勋, 尹长森, 等. 血管紧张素原基因 M235T 多态性与原发性高血压的关系. *安徽医科大学学报*, 2001, 36:359-361.
- 13 耿茜, 杨笛, 方五旺, 等. MS-PCR 法重新评估血管紧张素原基因 M235T 多态性与家族性原发性高血压的相关性. *中华医学遗传学杂志*, 2001, 18:160-161.
- 14 Chiang FT, Hsu KL, Tseng CD, et al. Molecular variant M235T of the angiotensinogen gene is associated with essential hypertension in Taiwanese. *J Hypertens*, 1997, 15:607-611.
- 15 林先明, 胡本容, 李真, 等. 武汉地区汉族人 AGT 基因变异与原发性高血压关系探讨. *同济医科大学学报*, 2000, 29:426-428.
- 16 Clarke M, Oxman AD. Analysing and presenting results. *Cochrane Reviewers Handbook 4.1 Section 8.11* [updated June 2000]. In: *Review Manager (RevMan)* [computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000.
- 17 Kunz R, Kreutz R, Beige J, et al. Association between the angiotensinogen 235T-Variant and essential hypertension in whites. *Hypertension*, 1997, 30:1331-1337.
- 18 吴雅冬, 罗佳滨, 李少英, 等. 血管紧张素基因多态位点 AGT235 在不同种族人群中分布特点. *中华医学遗传学杂志*, 1996, 13:310-311.
- 19 余振球, 马长生, 赵连友, 等, 主编. *实用高血压病学*. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 2000. 22.

(收稿日期 2002-06-20)
(本文编辑:尹廉)

· 疾病控制 ·

大学生献血员弓形虫感染的血清学调查

罗新萍 郭东欣

为了解大学生献血员中弓形虫感染情况,我们对 2001 ~ 2002 级 960 名大专学生献血员进行弓形虫血清学调查。

1.对象与方法:某大学 2001 级和 2002 级学生共 960 名无偿献血者,其中男 618 名,女 342 名,年龄在 16 ~ 22 岁之间,家为农村者占 76%,城镇者占 24%。将同期本地的正常社会人群 54 人,年龄在 16 ~ 25 岁者作为对照。采用济南贝西生物技术有限公司生产的弓形虫(IgM、IgG)酶标试剂盒(有效期半年),操作方法按说明书。

2.结果:在 960 名大学生献血员中抗体阳性率为 5.2% (50/960)其中 IgM 阳性者 1 例, IgG 阳性者 49 例。男性抗体阳性率 5.3% (33/618),女性抗体阳性率 5.0% (17/342),两者比较差异无显著性 ($\chi^2 = 0.67, P > 0.05$)。对照组抗体阳性率为 5.6% (3/54),3 例均为 IgG 阳性,与献血组之间差异

无显著性 ($\chi^2 = 0.04, P > 0.05$)。

3.讨论:弓形虫病的感染途径包括胎盘垂直传播,经消化道,经损伤的皮肤黏膜,节肢动物及经输血或器官移植等途径传播。有文献报道献血员中弓形虫血清阳性率为 10.1%,比正常人高,而本次调查大学生献血员中抗体阳性率与对照组相比差异无显著性。这可能与社会上的献血员多来自农村,其所处农村环境与家畜、家禽接触机会多,而大学生尽管大多数来自农村,但多数人从中学起已住校过集体生活与动物接触机会少有关。在调查中有 1 例 IgM 阳性者,说明献血员中有弓形虫急性感染者,若不经检查筛选,受血者有被感染的可能。因此建议应将弓形虫检测列为献血员体检的一项常规,这样对因输血感染弓形虫是十分有意义的。

(收稿日期 2003-02-25)
(本文编辑:尹廉)