

基于多因子降维法模型的醛固酮合成酶基因多态性与饮酒指数对蒙古族人群高血压的交互作用

潘兴强 刘永跃 张显玉 张永红 许群 邱长春 佟伟军

【摘要】 目的 探讨醛固酮合成酶(CYP11B2)基因T(-344)C多态性与饮酒指数对蒙古族人群高血压发生的交互作用。方法 采用横断面调查研究,选择蒙古族居民1575人作为研究对象。应用多聚酶链式反应技术检测ACE基因、CYP11B2基因、内皮型一氧化氮合成酶基因的多态性。运用多因子降维法(MDR)分析基因-环境的交互作用,并根据最优MDR模型建立基因-环境交互作用及联合作用的logistic回归模型。结果 MDR最佳模型为CYP11B2基因与饮酒指数的交互作用,该模型的检验样本平衡准确度为0.604,交叉一致性为10/10。多因素logistic回归分析显示CYP11B2基因、饮酒指数主效应差异均无统计学意义,交互作用有统计学意义($P=0.003$),其OR值及95%CI为10.25(2.23~47.18),联合作用也有统计学意义($P<0.05$)。结论 CYP11B2基因T(-344)C突变型与饮酒行为可能协同影响蒙古族人群高血压的发生。

【关键词】 高血压;多因子降维法;醛固酮合成酶;饮酒指数;交互作用

Impact of gene-environment interaction between the C(-344)T polymorphism of CYP11B2 and drinking index on the risk of hypertension under multifactor dimensionality reduction model in Chinese Mongolian population PAN Xing-qiang*, LIU Yong-yue, ZHANG Xian-yu, ZHANG Yong-hong, XU Qun, QIU Chang-chun, TONG Wei-jun. *Department of Epidemiology, School of Radiation and Public Health, Soochow University, Suzhou 215123, China

Corresponding author: TONG Wei-jun, Email: t_weijun@yahoo.com.cn

【Abstract】 **Objective** To explore the interaction between C(-344)T polymorphism of CYP11B2 and drinking index (DI) as well as their impact on the risk of hypertension in Chinese Mongolian population. **Methods** A total of 1575 Mongolian people aged 20 and older including 562 hypertensive and 1013 normal-tensive from agricultural and pastoral areas in Tongliao city of Inner Mongolia, were included in this study. A cross-sectional survey was conducted to collect data by personal interview with local residents, using a standard questionnaire. Fasting blood samples were drawn and height, weight and blood pressure were measured. The variant genotypes of CYP11B2, ACE and eNOS were identified by PCR assays. Gene-environment interactions were analyzed, using multifactor dimensionality reduction (MDR) model. Based on the result of the best MDR model, a multiple logistic regression model was constructed as the final cause-effect interpretative model. **Results** The interaction between CYP11B2 variant genotype and drinking index appeared the best MDR model with statistical significance ($\chi^2=66.35, P<0.01$). Testing balance accuracy of the model was 0.604. The cross-validation consistency was 10/10. Data from the final multiple logistic regression based on the MDR model showed that the main effects of both CYP11B2 variant genotype and the DI were not significantly different but the interaction between the genotype (TC) and the DI (90-) was, with regard to hypertension (OR, 10.25; 95% CI, 2.23-47.18; $P=0.003$). The combined effects between CYP11B2 variant genotype and the DI showed that following indices as: genotype TT or TC combining non-zero drinking index, including genotype (TT) combining the drinking index (≥ 168), the genotype (TT) combining the drinking index (≥ 40), the genotype (TT) combining the drinking index (≥ 1) and the genotype (TC) combining the drinking index (≥ 90), were all risk factors of hypertension when comparing with genotype (CC) combining the drinking index (0), and the ORs (95%CI) appeared to be 2.07(1.15-3.70), 2.35(1.22-4.56), 2.05(1.07-3.94) and 5.56(2.54-12.18)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.09.023

基金项目:国家自然科学基金(30360094)

作者单位:215123 苏州大学医学部放射医学与公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室(潘兴强、张永红、佟伟军);内蒙古自治区通辽市疾病预防控制中心(刘永跃);奈曼旗疾病预防控制中心(张显玉);中国医学科学院基础医学研究所(许群、邱长春)

通信作者:佟伟军, Email: t_weijun@yahoo.com.cn

respectively. **Conclusion** Essential hypertension might positively be affected by the interaction of the C (-344) T polymorphism of CYP11B2 and the drinking index in Chinese Mongolian population.

[Key words] Hypertension; Multifactor dimensionality reduction; CYP11B2; Drinking index; Interaction

高血压是多种遗传因素和环境因素共同作用而引起的复杂性状疾病。因此,探讨高血压的病因应将遗传基因与环境因素结合起来进行研究。但是传统的分析方法在分析基因与环境因素的交互作用时受遗传模式、样本量、维度等因素的干扰^[1],不易发现基因与环境因素的交互作用。醛固酮合成酶(CYP11B2)是醛固酮体内生物合成的关键酶,编码该酶的基因——CYP11B2 基因作为高血压的一个重要候选基因,近年来备受关注。Sookoian 等^[2]在 Meta 分析中报道 CYP11B2 基因 T(-344)C 与高血压有关联,但结论不一^[3-6],基因多态性的分布在种族之间有着明显差异。而饮酒又作为高血压一个确认了的重要危险因素^[7,8]。国内外有关 CYP11B2 基因 T(-344)C 多态性与饮酒指数对原发性高血压的交互作用鲜见报道。因此本研究选择高血压患病率较高的蒙古族人群作为研究对象^[9],用多因子降维法^[10,11](multifactor dimensionality reduction, MDR)对 ACE、CYP11B2 及内皮型一氧化氮合酶(eNOS)基因与饮酒等环境因素的交互作用进行研究。

对象与方法

1. 研究对象:2003 年 6 月至 2004 年 8 月,采用整群抽样的方法,以内蒙古通辽市奈曼旗固日班花苏木(乡)共 14 个嘎查(村)牧民为研究现场,收集年龄在 20 岁及以上、至少三代在本地居住的 1575 名蒙古族居民的资料。调查前,所有对象均签署知情同意书,并自愿接受问卷调查和实验室检查。

2. 研究方法:

(1)调查及研究的主要内容:由经过培训的调查员对研究对象进行面对面的问卷调查。调查内容包括:①一般人口学资料。②吸烟、饮酒状况。吸烟定义:平均每日吸烟 1 支或 1 支以上,并连续吸 1 年及以上者为吸烟;吸烟指数(包年):吸烟年限(年)×日吸烟量(支/天)/20。饮酒定义:平均每日饮白酒 1 两(50 g)或以上,并连续饮 1 年及以上者为饮酒;饮酒指数(50 g·年):饮酒年限(年)×日饮酒量(g/d)。③ BMI=体重/身高²(kg/m²)。肥胖的定义^[7]: 24≤BMI<28 为超重, BMI≥28 为肥胖。④测量并记录血压。

(2)血压的测量:使用台式汞柱式血压计,采用国际标准化方法进行血压测量。要求被测对象坐位休息至少 10 min 以上,SBP 以 Korotkoff 第 1 音为准, DBP 以 Korotkoff 第 5 音为准。对每名研究对象连续测量血压 3 次,以 3 次测量的平均值作为被测对象的血压值。高血压诊断标准参照中国高血压防治指南^[7],即 SBP≥140 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)和/或 DBP≥90 mm Hg 为高血压。

(3)实验方法:所有采血对象,晨起采空腹静脉血 5 ml,现场分离血清。血块低温运输,-80℃保存,提取 DNA。基因的检测:①ACE 基因多态性检测:人基因组 DNA 提取采用酚-氯仿法。根据参考文献 [12]设计两对引物,正向:5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3';反向:5'-GAT GTG GCC ATCACA TTC GTCAGAT-3'。PCR 反应程序:94℃预变性 180 s;然后 94℃变性 60 s,58℃退火 60 s,72℃延伸 60 s,共循环 30 次;最后 72℃终末延伸 300 s。用 PTC-100™PCR 仪扩增 DNA 片段,PCR 产物经 2%琼脂糖凝胶电泳后,用溴化乙锭染色,在紫外灯下观察结果。II 纯合子电泳带为 490 bp,DD 纯合子为 190 bp, ID 杂合子电泳带为 490 bp 和 190 bp。②CYP11B2 -344C/T 多态性检测:PCR 扩增^[13]:引物 1:5'-CAG GAG GAG AGA CCC CAT GTG AC-3',引物 2:5'-CCT CCA CCC TGT TCA GCC C-3'。反应体系 20 μl,其中模板 DNA 4 μl,10 μmol/L 脱氧核苷三磷酸 0.5 μl,10×缓冲液 2.5 μl, Taq 酶 1 U,引物各 0.25 μl。反应条件设置:94℃预变性 5 min 后进入循环:93℃变性 40 s,62℃退火 30 s,72℃延伸 45 s,共 35 个循环,最后 72℃延伸 5 min,4℃保存。PCR 扩增产物为 537 bp。酶切:取 5 μl PCR 产物,限制性内切酶 Hae III 5 U,10×缓冲液 1 μl,双蒸馏水 3 μl 37℃酶切 2 h。酶切产物 2.5%琼脂糖凝胶电泳。紫外灯下观察基因型。TT 纯合子电泳带为 273 bp,CC 纯合子为 202 bp。③eNOS 基因多态性检测:PCR 扩增:上游引物:5'-AGG CCC TAT GGT AGT GCC TTT-3';下游引物:5'-TCT CTT AGT GCT GTG GTC AC-3'。反应总体积 25 μl,扩增条件:预变性 94℃ 5 min,94℃ 30 s,59℃ 40 s,72℃ 45 s,共 35 个循环;最后 72℃延伸 10 min。PCR 产物经 10%聚丙烯酰胺凝胶分离,银染色确定基因型。

DD 纯合基因型电泳条带为 493 bp, II 纯合子基因型电泳条带为 520 bp, ID 杂合子为 493 bp 和 520 bp。

3. 统计学分析: 使用 EpiData 3.2 软件建立数据库, 双人两次录入, 逻辑核查无差错为止, 用 SAS 9.2 软件分析数据。根据 2000 年第五次全国人口普查资料^[14]按直接法标化高血压年龄标化患病率, 基因型分布的 Hardy-Weinberg (H-W) 平衡检验用 Pearson χ^2 检验。用 *t* 检验比较两均数的差异, 用单因素和多因素非条件 logistic 回归估计高血压相关危险因素的危險度, 初步筛选变量; 用最新版的 MDR2.0 软件^[15]分析基因与基因、基因与环境的交互作用。用多因素非条件 logistic 回归估计 MDR 模型中危险因素的危險度。

结 果

1. 高血压与正常血压者基本特征及相关危險度估计: 共调查 1575 人, 其中男性 688 人, 女性 887 人。高血压患者 562 人, 正常血压者 1013 人。高血

压粗患病率为 35.68%, 其中男性为 44.62%, 女性为 28.75%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。高血压年龄标化患病率为 31.53%, 其中男性 39.9%, 女性 25.3%。高血压组和血压正常组年龄均值分别为 51.79 岁和 43.91 岁, 差异有统计学意义 ($t = 12.53, P < 0.01$)。经 H-W 平衡检验, 非高血压组 CYP11B2 和 ACE 基因型的分布不符合 H-W 平衡 ($P < 0.01$), eNOS 基因型的分布符合 H-W 平衡 ($\chi^2 = 1.58, P = 0.209$)。经单因素非条件 logistic 回归分析, 年龄、性别、BMI、 ≥ 40 饮酒指数和 ≥ 25 吸烟指数在高血压组和正常血压组的分布差异有统计学意义, CYP11B2、ACE 和 eNOS 基因的分布差异无统计学意义。调整年龄、性别后, BMI 和 ≥ 40 饮酒指数与高血压的关联有统计学意义, CYP11B2、ACE 和 eNOS 基因无统计学意义, 其 OR 值见表 1。

2. 高血压危险因素的综合 MDR 模型: 最优的 MDR 模型是 CYP11B2 和饮酒指数的交互作用模型, 该模型的检验样本的误差较小 ($1 - 0.604 =$

表 1 高血压相关环境因素及易感基因的分布及其 OR 值

危险因素	高血压 ^a (n=562)	非高血压 ^a (n=1013)	OR 值(95%CI)	调整 OR 值(95%CI)	
年龄(岁)	20 ~	93(16.55)	415(40.97)	1	1
	40 ~	321(57.12)	346(49.95)	2.831(2.17 ~ 3.69)	2.633(1.868 ~ 3.711)
	60 ~	148(26.33)	92(9.08)	7.178(5.09 ~ 10.13)	7.960(5.013 ~ 12.639)
性别	女	255(45.37)	632(62.39)	1	1
	男	307(54.63)	381(37.61)	1.997(1.62 ~ 2.46)	1.675(1.184 ~ 2.370)
BMI(kg/m ²)	0 ~	365(64.95)	809(79.86)	1	1
	24 ~	147(26.16)	168(16.58)	1.94(1.51 ~ 2.50)	2.417(1.730 ~ 3.377)
	28 ~	50(8.90)	36(3.55)	3.08(1.97 ~ 4.81)	3.307(1.873 ~ 5.837)
	30 ~	50(8.90)	36(3.55)	3.08(1.97 ~ 4.81)	3.307(1.873 ~ 5.837)
饮酒指数(50 g·年)	0	284(50.53)	705(69.60)	1	1
	1 ~	51(9.07)	95(9.38)	1.33(0.92 ~ 1.92)	1.180(0.725 ~ 1.919)
	40 ~	63(11.21)	78(7.70)	2.01(1.40 ~ 2.87)	1.807(1.102 ~ 2.961)
	90 ~	79(14.06)	70(6.91)	2.80(1.97 ~ 3.98)	2.442(1.467 ~ 4.064)
	168 ~	85(15.12)	65(6.42)	3.25(2.28 ~ 4.61)	2.288(1.326 ~ 3.947)
	250 ~	100(17.79)	80(7.90)	4.00(2.75 ~ 5.87)	3.000(1.750 ~ 5.000)
吸烟指数(包年)	0	280(49.82)	550(54.29)	1	1
	>0	47(8.36)	138(13.62)	0.67(0.47 ~ 0.96)	0.691(0.421 ~ 1.132)
	7.2 ~	65(11.57)	117(11.55)	1.09(0.78 ~ 1.53)	0.921(0.584 ~ 1.453)
	14 ~	76(13.52)	112(11.06)	1.33(0.96 ~ 1.84)	0.707(0.447 ~ 1.118)
	25 ~	94(16.73)	96(9.48)	1.92(1.40 ~ 2.65)	0.595(0.375 ~ 0.943)
	50 ~	117(20.82)	117(11.55)	2.01(1.40 ~ 2.87)	1.807(1.102 ~ 2.961)
CYP11B2	CC	57(11.42)	125(14.12)	1	1
	TC	178(35.67)	343(38.76)	1.14(0.79 ~ 1.63)	1.034(0.664 ~ 1.610)
	TT	264(52.91)	417(47.12)	1.39(0.98 ~ 1.97)	1.521(0.997 ~ 2.322)
ACE	DD	80(17.09)	162(18.66)	1	1
	ID	196(41.88)	378(43.55)	1.05(0.76 ~ 1.44)	1.108(0.754 ~ 1.628)
	II	192(41.03)	328(37.79)	1.19(0.86 ~ 1.64)	1.123(0.761 ~ 1.656)
eNOS	DD	4(0.79)	4(0.43)	1	1
	ID	98(19.25)	154(16.54)	0.64(0.16 ~ 2.60)	0.475(0.073 ~ 3.109)
	II	407(79.96)	773(83.03)	0.53(0.13 ~ 2.12)	0.422(0.066 ~ 2.702)

注: 对 >0 的饮酒指数和吸烟指数按百分位数法四等分; CYP11B2、ACE、eNOS 基因的样本量分别为 1384、1336、1440 例; * 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%)

0.396),交叉一致性为 10/10。经检验样本置换检验有统计学意义($\chi^2=5.38, P=0.020$),见表 2。

表 2 高血压易感基因与环境因素的 MDR 模型

模 型	训练样本	检验样本	交叉一致性
饮酒指数	0.604	0.599	10/10
CYP11B2 饮酒指数	0.618	0.604	10/10
CYP11B2 饮酒指数 eNOS	0.631	0.571	5/10
CYP11B2 ACE 饮酒指数	0.652	0.552	5/10

注:饮酒指数>0按百分位数法四等分;训练样本检验: $\chi^2=61.79, P<0.01$;检验样本检验: $\chi^2=5.38, P=0.020$;总样本检验: $\chi^2=66.35, P<0.01$

3. CYP11B2 与饮酒指数交互作用的危险度估计:多因素非条件 logistic 回归分析显示(表 3),调整年龄、性别后,BMI 与高血压的关联有统计学意义($P<0.01$);饮酒指数和 CYP11B2 基因的主效应与高血压的关联无统计学意义,而 CYP11B2(TC)基因和饮酒指数(90~)的交互与高血压有统计学意义($P=0.003$),偏回归系数为 2.33,OR 值及 95%CI 为 10.25(2.23 ~ 47.18)。

表 3 CYP11B2 基因与高危因素的危险度

危险因素	β	OR 值(95%CI)	χ^2 值	P 值
饮酒指数(50 g·年)				
1~	-0.04	0.96(0.33 ~ 2.77)	0.01	0.934
40~	0.08	1.09(0.43 ~ 2.79)	0.03	0.855
90~	-0.26	0.77(0.21 ~ 2.82)	0.15	0.697
168~	0.30	1.35(0.50 ~ 3.67)	0.34	0.558
CYP11B2				
TT	0.20	1.22(0.714 ~ 2.08)	0.52	0.470
TC	-0.33	0.72(0.410 ~ 1.27)	1.30	0.255
BMI(kg/m ²)				
24~	0.90	2.46(1.76 ~ 3.46)	27.25	<0.01
28~	1.16	3.18(1.79 ~ 5.36)	15.61	<0.01
饮酒指数 CYP11B2 (90~)(TC)	2.33	10.25(2.23 ~ 47.18)	8.93	0.003

注:饮酒指数>0的按百分位数法四等分;饮酒指数 CYP11B2 为饮酒指数与 CYP11B2 的交互项;(90~)(TC)为饮酒指数在 90~168(50 g·年)与 CYP11B2(TC)的交互;调整年龄、性别;模型拟合度: $\chi^2=2.86, P=0.903$

4. CYP11B2 与饮酒指数联合作用的危险度估计:以不饮酒且含 CYP11B2(CC)基因者为对照,用多因素非条件 logistic 回归分析 CYP11B2 基因与饮酒指数的联合作用。结果显示,CYP11B2(TT)与饮

酒指数($\geq 1, \geq 40, \geq 168$),CYP11B2(TC)与饮酒指数(≥ 90)的联合作用有统计学意义(表 4)。

讨 论

高血压病是多基因病,并不遵循普通的孟德尔遗传模式,很可能受到多个基因位点及环境危险因素的影响,而产生复杂的高阶交互作用^[1]。2001 年 Ritchie 等^[10]首次提出 MDR,是一种非参数、无遗传模式的分析基因-基因、基因-环境交互作用的新方法。该方法在分析各因素、各水平间交互作用时并不考虑主效应,当潜在的主效应无统计学意义时,仍然可以发现高阶交互作用,但是当主效应有意义时,它却不能发现主效应,而 logistic 回归更能发现主效应^[16]。因此,本研究先通过单因素及多因素非条件 logistic 回归初步筛选危险因素,再用 MDR 的方法建立模型,最后根据最优 MDR 模型建立多因素非条件 logistic 回归模型估计危险度。这是用 MDR 与 logistic 回归相结合来分析高血压易感基因与环境危险因素交互作用的一次尝试。

本研究所选择的对象均为长期居住于当地的蒙古族农牧民,仍然保持着传统的蒙古族生活习惯,该研究人群在遗传学和环境方面都具有较高的同质性,且该人群的高血压患病率较高^[9],均有助于阐明遗传基因与环境因素的交互作用。本研究结果表明,蒙古族农牧民的高血压年龄标化患病率为 31.53%,其中男性 39.9%,女性 25.3%,均高于全国的平均水平^[17](患病率为 18.8%,其中男性 20.2%,女性 18.0%)。本研究选择吸烟、饮酒、BMI 作为环境因素。吸烟与高血压的关系国内外报道不一^[7,8,18],本文利用单因素非条件 logistic 回归分析显示,大剂量的吸烟与蒙古族高血压的发生有关联,但是在调整性别、年龄、BMI、饮酒指数后无关联。中度以上饮酒和肥胖都是被确认了的独立危险因素^[7,8],本研究分析结果显示,饮酒指数 ≥ 40 和 BMI 均与蒙古族人群高血压的发生有关联。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)及 eNOS 在高血压发生发展中起着重要的作用,因此本研究选择 ACE、eNOS 和 CYP11B2 基因作为遗传因

表 4 CYP11B2 基因与饮酒指数联合作用的危险度

CYP11B2	饮酒指数(50 g·年,四分位)				
	0	≥ 1	≥ 40	≥ 90	≥ 168
TT	1.30(0.89 ~ 1.89)	2.07(1.15 ~ 3.70)	2.35(1.22 ~ 4.56)	1.15(0.61 ~ 2.16)	2.05(1.07 ~ 3.94)
TC	0.88(0.58 ~ 1.32)	0.88(0.41 ~ 1.92)	1.33(0.68 ~ 2.61)	5.56(2.54 ~ 12.18)	1.83(0.93 ~ 3.59)
CC	1	0.95(0.30 ~ 3.00)	1.43(0.48 ~ 4.32)	0.73(0.22 ~ 2.44)	1.36(0.47 ~ 3.92)

注:对照为不饮酒且含 CYP11B2(CC)基因者;调整年龄、性别、BMI;模型拟合度: $\chi^2=5.69, P=0.682$

素。研究中非条件 logistic 回归分析未发现 ACE 基因多态性和与蒙古族高血压发生有关联, 与刘丽娟等^[19]报道的结果一致。国内小样本($n=100$)分析的结果提示^[20], eNOS 基因多态性与蒙古族高血压发生有关联, 但是本研究分析未发现 eNOS 基因多态性与蒙古族高血压有关联。Tsujita 等^[3]报道 CYP11B2 基因 T(-344)C 多态性与原发性高血压无关联, 但是许多报道表明 CYP11B2 基因与原发性高血压有关联^[2, 21-23]。本研究未发现蒙古族人群 CYP11B2 基因多态性与高血压有关联。

本研究利用 MDR 分析, 提示 CYP11B2 基因多态性和饮酒指数的交互对蒙古族人群高血压的发生有影响。相乘模型结果提示, 在调整年龄、性别、BMI 后, CYP11B2 基因多态性与饮酒指数对高血压的发生仍有交互作用($P<0.01$)。用多因素非条件 logistic 回归分析 CYP11B2 基因多态性与饮酒指数的联合作用提示, 含 CYP11B2(TT) 基因且饮酒者发生高血压的危险性是含 CYP11B2(CC) 且不饮酒者的 2.05 ~ 2.37 (95% CI: 1.07 ~ 4.56) 倍; 含 CYP11B2(TC) 基因且大剂量饮酒者 (饮酒指数 ≥ 90) 发生高血压的危险性是含 CYP11B2(CC) 且不饮酒者的 5.56 (95% CI: 2.54 ~ 12.18) 倍。有报道认为饮酒可通过乙醇抑制 11 β 羟化固醇脱氢酶 2 型催化活性, 引起 11 β 羟化固醇脱氢酶缺陷, 这将致使皮质醇取代醛固酮占据盐皮质激素受体, 导致“假性醛固酮增多效应”, 产生容量扩张性高血压, 这也提示饮酒与醛固酮存在关联^[24, 25]。

本研究采用 MDR 和非条件 logistic 回归方法都提示 CYP11B2 基因多态性与饮酒指数协同影响蒙古族高血压的发生。但是高血压是多基因遗传病, 受多个基因和多种环境因素的影响, 因此建议今后的研究继续扩大样本量, 并选取多个候选基因和多种环境因素进行研究。

参 考 文 献

- [1] Moore J. The ubiquitous nature of epistasis in determining susceptibility to common human diseases. *Hum Hered*, 2003, 56(1-3): 73-82.
- [2] Sookoian S, Gianotti T, González C, et al. Association of the C-344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis. *J Hyperten*, 2007, 25(1): 5.
- [3] Tsujita Y, Iwai N, Katsuya T, et al. Lack of association between genetic polymorphism of CYP11B2 and hypertension in Japanese: the Suita Study. *Hypertens Res*, 2001, 24(2): 105-109.
- [4] 李静, 徐新娟. 新疆维吾尔族原发性高血压与 CYP11B2 基因 -344T/C 多态性的关联. *新疆医科大学学报*, 2008, 31(4): 443-445.
- [5] Henderson S, Haiman C, Mack W. Multiple polymorphisms in

the renin-angiotensin-aldosterone system (ACE, CYP11B2, AGTR1) and their contribution to hypertension in African Americans and Latinos in the multiethnic cohort. *Am J Med Sci*, 2004, 328(5): 266.

- [6] Russo P, Siani A, Venezia A, et al. Interaction between the C(-344) T polymorphism of CYP11B2 and age in the regulation of blood pressure and plasma aldosterone levels: cross-sectional and longitudinal findings of the Olivetti Prospective Heart Study. *J Hyperten*, 2002, 20(9): 1785-1792.
- [7] 刘力生, 龚兰生, 孔灵芝, 等. 中国高血压防治指南 (2005 年修订版). 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [8] 胡伟, 佟伟军, 刘彦斌, 等. 吸烟、饮酒与蒙古族高血压的关联性. *中国公共卫生*, 2006, 22(11): 1330-1331.
- [9] 张永红, 佟伟军, 张宏伟, 等. 通辽市农牧区蒙古族居民高血压调查报告. *中国公共卫生*, 2003, 19(11): 1358-1359.
- [10] Ritchie M, Hahn L, Roodi N, et al. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(1): 138-147.
- [11] 唐迅, 李娜, 胡永华. 应用多因子降维法分析基因-基因交互作用. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(5): 437-441.
- [12] Rigat B, Hubert C, Corvol P, et al. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCPI) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Research*, 1992, 20(6): 1433.
- [13] Kupari M, Hautanen A, Lankinen L, et al. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. *Am Heart Assoc*, 1998: 569-575.
- [14] 国务院人口普查办公室, 国家统计局人口社会和科技统计司. 2000 年第五次全国人口普查主要数据. 北京: 中国统计出版社, 2001.
- [15] Hahn LW, Ritchie MD, Moore JH. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene-gene and gene-environment interactions. *Bioinformatics*, 2003, 19(3): 376-382.
- [16] 骆常好, 刘桂芬, 张爱莲. 多因子降维法和 logistic 回归交互效应分析对比研究. *中国药物与临床*, 2008, 8(10): 777-779.
- [17] 李立明, 饶克勤, 孔灵芝, 等. 中国居民 2002 年营养与健康状况调查. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(7): 478-484.
- [18] Wen CP, Tsai MK, Chan HT, et al. Making hypertensive smokers motivated in quitting: developing 'blood pressure equivalence of smoking'. *J Hypertens*, 2008, 26(4): 672-677.
- [19] 刘丽娟, 佟伟军, 张永红. 蒙古族 ACE 基因多态性与高血压关系的研究. *中国公共卫生*, 2003, 19(4): 392-393.
- [20] 王丛, 孙刚, 闫旭龙, 等. 蒙古高血压患者内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 基因多态性研究. *中国分子心脏病学杂志*, 2006, 6(2): 81-84.
- [21] Barbato A, Russo P, Siani A, et al. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-344T polymorphism, plasma aldosterone, renin activity and blood pressure in a multi-ethnic population. *J Hyperten*, 2004, 22(10): 1895.
- [22] Gu D, Ge D, He J, et al. Haplotypic analyses of the aldosterone synthase gene CYP11B2 associated with stage-2 hypertension in northern Han Chinese. *Clin Genet*, 2004, 66(5): 409-416.
- [23] Tamaki S, Iwai N, Tsujita Y, et al. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. *Hypertension*, 1999, 33(1 Pt 2): 266-270.
- [24] 张永生, 楚立云, 庞继恩. 饮酒对血压及血浆皮质醇水平的影响及其可能机制. *中国综合临床*, 2002, 18(6): 511-512.
- [25] Riddle MC, McDaniel PA. Acute reduction of renal 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity by several antinatriuretic stimuli. *Metabolism*, 1993, 42(10): 1370-1374.

(收稿日期: 2009-03-14)

(本文编辑: 张林东)