

ENPP1 基因多态位点与左心室肥厚的关系研究

靳雅丽 刘斌 江朝强 徐琳 郭黎红 林大庆 林洁明 张维森
郑家强 Thomas GN

【摘要】 目的 研究中老年人核苷酸外焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1 (ENPP1) 基因多态位点 rs1409181 与左心室肥厚的关系。方法 从“广州生物库队列-CVD”项目中的 1996 名研究对象随机选出 390 名年龄 ≥50 岁的中老年广州市居民, 收集其个人资料与病史、体格检查并测定血清空腹血糖、血脂水平; 应用彩色多普勒超声诊断仪, 同步连接心电图, 测定左心室舒张末期内径 (LVIDD)、舒张期室间隔厚度 (IVSD)、舒张期后壁厚度 (LVPWD)。根据 Devereux 公式计算左心室质量 (LVM) 和左心室质量指数 (LVMI) 以判断左心室肥厚。应用荧光定量 PCR 方法检测 ENPP1 基因 rs1409181 位点的基因型。结果 ENPP1 基因 GG、CG 和 CC 3 个基因型组左心室肥厚的比率分别为 21.5%、28.2% 和 37.5%。与 GG 基因型相比, CG 和 CC 基因型经调整包括血压和胰岛素抵抗指数在内等多种混杂因素后, 对左心室肥厚的比值比 (OR) 分别为 1.39 (95%CI: 0.78 ~ 2.50) 和 2.36 (95%CI: 1.21 ~ 4.60), 趋势检验 $P=0.01$ 。结论 ENPP1 基因多态位点 rs1409181 与左心室肥厚显著相关。

【关键词】 左心室肥厚; ENPP1 基因; 多态性

Study on the association between gene polymorphism of ENPP1 and left ventricular hypertrophy: A Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD JIN Ya-li¹, LIU Bin¹, JIANG Chao-qiang¹, XU Lin², GUO Li-hong¹, LAM Tai-hing², LIN Jie-ming¹, ZHANG Wei-sen¹, CHENG Kar-Keung², Thomas GN³. 1 Guangzhou No. 12 Hospital, Guangzhou 510620, China; 2 School of Public Health, University of Hong Kong; 3 Public Health, Epidemiology, and Biostatistics, University of Birmingham, UK

Corresponding author: JIANG Chao-qiang, Email: jcqiang@21cn.com
This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 30518001/CO301070202) and Hong Kong Research Grants Council (No. N-HKU720/05).

【Abstract】 **Objective** To examine the association between genetic polymorphism of rs1409181 in ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1) and left ventricular hypertrophy (LVH) among older Chinese in Guangzhou. **Methods** 390 subjects aged ≥50 years were randomly selected from the Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. Information on personal history, blood pressure, fasting plasma glucose and lipids were collected. Color Doppler ultrasound was used to measure the indicators of LVH, including left ventricular internal diastolic diameter (LVIDD), thickness of the interventricular septum diastolic wall (IVSD) and the posterior wall diastolic diameter (LVPWD). LVIDD was calculated using Devereux ventricular mass (LVM) equation while the Left ventricular mass index (LVMI) equation was used to estimate LVH. The genotype of rs1409181 was determined by Taqman SNP genotyping kits using the ABI 7900HT real time PCR system. **Results** In the GG, CG and CC genotype groups, the proportions of LVH were 21.5%, 28.2% and 37.5% respectively. Compared with GG, the adjusted odds ratios (95% confidence interval) for the LVH were 1.39 (0.78–2.50) and 2.36 (1.21–4.60) for CG genotype and CC genotype of ENPP1 respectively (P for trend=0.01). **Conclusion** Polymorphism of ENPP1 gene rs1409181 was associated with LVH in the older Chinese people in Guangzhou.

【Key words】 Left ventricular hypertrophy; Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1; Polymorphism

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.07.005

基金项目: 国家自然科学基金 (30518001/CO301070202); 香港研究资助局资助课题 (N-HKU720/05)

作者单位: 510620 广州市第十二人民医院 (靳雅丽、刘斌、江朝强、郭黎红、林洁明、张维森); 香港大学公共卫生学院社会医学系 (徐琳、林大庆); 英国伯明翰大学公共卫生与流行病学系 (郑家强、Thomas GN)

通信作者: 江朝强, Email: jcqiang@21cn.com

左心室肥厚(LVH)是高血压病程中左心室重塑的重要病理改变,是加重心脑血管疾病的独立危险因素。研究已经发现,在LVH发生过程中,除了血流动力学因素外,遗传、神经、体液等因素同样发挥着重要作用^[1,2]。核苷酸外焦磷酸酶/磷酸二酯酶1(ENPP1)基因定位于人类第22号染色体的长臂,其基因产物可通过抑制胰岛素受体 β 亚基自动磷酸化而影响胰岛素受体后信号传导,故称之为胰岛素信号通路的“门控”^[3]。目前研究发现ENPP1基因上K121Q多态位点(rs1044498)主要与胰岛素抵抗有关,也与肥胖、周围血管疾病和心肌梗死有关^[4-9]。彭婵^[10]研究发现ENPP1基因是湖北汉族人2型糖尿病的易感基因,XQ基因型和Q等位基因是湖北汉族人2型糖尿病的发病风险因子;不过,至今几乎未见关于ENPP1基因上的rs1409181多态位点与LVH相关研究报道。本研究从国家自然科学基金(NSFC)和香港研究资助委员会(RGC)研究项目中^[11]的1996名研究对象单纯随机选出390名研究对象检查心脏彩色多普勒和ENPP1多态位点,研究LVH和ENPP1基因上的rs1409181位点的关系。

对象与方法

1. 研究对象:390名自报未患有脑卒中、心肌梗死、肺心病和恶性肿瘤等重大慢性疾病的年龄 ≥ 50 岁汉族广州市居民。其中男226人(57.9%),平均年龄(60.66 \pm 6.14)岁,女性164人(42.1%),平均年龄(57.45 \pm 6.18)岁。

2. 研究内容:应用一份问卷收集个人一般资料,包括个人背景信息、职业、教育、生活习惯、个人及家族疾病史、家庭收入及饮食营养状况等;体格检查包括血压、身高、坐高、体重、腰围与臀围测定及内科检查等;实验室检查包括血、尿常规,空腹血检查生化项目包括血糖(FBG)、血脂、白蛋白、C-反应蛋白、糖化血红蛋白(HbA1c)以及葡萄糖耐量试验(OGTT)等,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FBG \times FINS/22.5(FINS:空腹胰岛素水平);特殊医学检查包括心电图、X线胸部平片、经颅多普勒、颈动脉彩色多普勒及动脉脉搏波传导速度测定等项目,同时进行心脏彩色多普勒检查和ENPP1基因多态位点rs1409181的测定。

3. 心脏彩色多普勒检查方法:应用美国产的GEVivid7彩色多普勒超声诊断仪,探头频率1.7~3.4 MHz。受检者左侧卧位,常规行2DM型彩色多普勒(CDFI),同步连接心电图,嘱其平静呼吸,以R

波顶峰视为舒张末期,T波终点视为收缩末期。测定左心室舒张末期内径(LVIDD)、舒张期室间隔厚度(IVSD)、舒张期后壁厚度(LVPWD)。根据Devereux公式^[12]计算左心室质量(LVM)和左心室质量指数(LVMI)。LVH诊断标准^[13]:男性LVMI > 134 g/m²,女性LVMI > 110 g/m²。

4. SNP检测方法:采用美国应用生物系统公司(Applied Biosystem, ABI)的Taqman SNP分型试剂盒,国际序列号为rs1409181,产品目录号为C_1208017_10及检测探针序列为:TCT GGA TTC CGA GTG GGA TCG GAA A[C/G]TGA TGT CCC GGG ATT AGA GGA TGT G。仪器采用ABI公司的7900HT型荧光定量PCR仪,反应条件为首先进行50 $^{\circ}$ C 2 min的UNG酶作用,再进行95 $^{\circ}$ C 10 min的模板裂解,而后进行40个PCR循环:92 $^{\circ}$ C 15 s加60 $^{\circ}$ C 1 min。

5. 统计学分析:采用SPSS 13.0软件。年龄、腰围、BMI、SBP、DBP和心脏各测量指标等符合正态分布,分析采用 t 检验,单因素方差分析、协方差分析、TG、FBG、2h-OGTT血糖、FINS、2h-OGTT胰岛素、HOMA-IR和HbA1c不符合正态分布,采用秩和检验;性别、教育程度和职业的分析采用 χ^2 检验。采用单因素和多因素非条件logistic模型分析ENPP1多态位点与LVH的联系强度比值比(OR)及95%CI。以双侧 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

结果

ENPP1各基因型与相关临床及心脏超声有关指标比较见表1。可见ENPP1各基因型的年龄、性别、教育和职业等一般指标间及TC、TG、FBG等临床相关指标间差异均无统计学意义。HOMA-IR在GG、CG、CC基因型组中的中位数逐渐增高,分别为1.19(0.67~1.99)、1.38(0.91~2.13)和1.41(0.72~2.45),但各组间差异无统计学意义($P=0.26$,趋势检验 $P=0.19$)。在心脏测值的各项指标中,LVPWD在各组间差异有统计学意义($P=0.04$,趋势检验 $P=0.03$)。

表2显示LVH组和正常组相比,年龄、TC、TG、FBG等临床相关指标间差异无统计学意义,而性别、BMI、FBG、HOMA-IR和HbA1c差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表3显示,SBP、DBP和脉压都均与LVH有明显相关($P < 0.05$),即使调整年龄、性别、FBG、血脂、腰围和BMI后,SBP和DBP仍有统计学意义。

表 1 ENPP1 各基因型与相关临床及心脏超声有关指标比较

| 指 标 | ENPP1 基因型 | | | F/ χ^2 值 | P 值 |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------|------|
| | GG(n=108) | CG(n=188) | CC(n=88) | | |
| 年龄(岁) ^a | 59.73±6.67 | 58.87±6.24 | 59.74±6.22 | F=0.89 | 0.41 |
| 性别 | | | | | |
| 女 | 40(24.8) | 86(53.4) | 35(21.7) | $\chi^2=2.35$ | 0.31 |
| 男 | 68(30.5) | 102(45.7) | 53(23.8) | | |
| 教育程度 | | | | | |
| 小学及以下 | 23(26.1) | 47(53.4) | 18(20.5) | $\chi^2=8.59$ | 0.07 |
| 中学 | 73(29.6) | 123(49.8) | 51(20.6) | | |
| 大专及以上 | 12(24.5) | 18(36.7) | 19(38.8) | | |
| 职业 | | | | | |
| 手工劳动者 | 24(23.1) | 58(55.8) | 22(21.2) | $\chi^2=2.89$ | 0.58 |
| 非手工劳动者 | 37(29.6) | 59(47.2) | 29(23.2) | | |
| 其他 | 47(30.3) | 71(45.8) | 37(23.9) | | |
| TC(mmol/L) ^a | 5.63±1.00 | 5.73±1.02 | 5.51±0.96 | F=1.39 | 0.25 |
| TG(mmol/L) ^b | 1.49(1.12~2.15) | 1.52(1.06~2.10) | 1.52(1.05~2.24) | $\chi^2=0.02$ | 0.98 |
| HDL-C(mmol/L) ^a | 1.50±0.34 | 1.56±0.35 | 1.55±0.40 | F=0.35 | 0.35 |
| LDL-C(mmol/L) ^a | 3.43±0.65 | 3.45±0.66 | 3.32±0.64 | F=0.29 | 0.29 |
| FBG(mmol/L) ^b | 5.18(4.85~5.59) | 5.09(4.80~5.47) | 5.16(4.88~5.78) | $\chi^2=5.13$ | 0.08 |
| 2h-OGTT 血糖(mmol/L) ^b | 7.35(6.21~8.65) | 6.86(5.87~8.33) | 7.14(5.99~8.59) | $\chi^2=2.77$ | 0.25 |
| FINs(μ U/ml) ^b | 5.37(3.00~8.07) | 5.93(3.95~9.18) | 5.91(3.14~10.25) | $\chi^2=2.78$ | 0.25 |
| 2h-OGTT 胰岛素(μ U/ml) ^b | 29.50(18.30~46.20) | 27.20(17.28~46.10) | 29.95(17.88~52.58) | $\chi^2=0.27$ | 0.87 |
| HOMA-IR ^b | 1.19(0.67~1.99) | 1.38(0.91~2.13) | 1.41(0.72~2.45) | $\chi^2=2.67$ | 0.26 |
| HbA1c(%) ^a | 5.90(5.70~6.20) | 5.80(5.60~6.10) | 5.90(5.60~6.20) | $\chi^2=2.75$ | 0.25 |
| 腰围(cm) ^a | 80.28±8.08 | 80.23±8.60 | 81.21±8.23 | F=0.45 | 0.64 |
| BMI(kg/m ²) ^a | 23.20±2.66 | 23.64±2.66 | 23.76±2.92 | F=1.23 | 0.29 |
| SBP(mm Hg) ^a | 124.65±17.37 | 125.00±20.01 | 123.27±16.19 | F=0.76 | 0.76 |
| DBP(mm Hg) ^a | 73.99±10.33 | 74.59±10.90 | 73.59±8.56 | F=0.31 | 0.73 |
| 脉压(mm Hg) ^a | 50.66±12.40 | 50.42±12.94 | 49.68±11.85 | F=0.16 | 0.85 |
| 右心室舒张期内径(mm) ^a | 22.90±2.75 | 22.94±2.40 | 23.05±2.45 | F=0.09 | 0.92 |
| 主动脉内径(mm) ^a | 28.00±4.79 | 28.66±4.49 | 28.85±4.68 | F=0.99 | 0.37 |
| 左心房内径(mm) ^a | 29.55±4.60 | 29.20±4.24 | 29.61±3.98 | F=0.38 | 0.68 |
| LVIDD(mm) ^a | 44.22±4.90 | 44.07±4.50 | 44.93±6.33 | F=0.89 | 0.41 |
| 左心室收缩期内径(mm) ^a | 28.13±3.94 | 28.63±4.11 | 28.56±4.95 | F=0.49 | 0.61 |
| IVSD(mm) ^a | 10.06±1.44 | 10.34±1.50 | 10.71±4.00 | F=2.07 | 0.13 |
| LVPWD(mm) ^a | 9.60±1.35 | 9.57±1.41 | 10.15±2.75 | F=0.37 | 0.04 |
| 射血分数(%) ^a | 65.31±7.52 | 64.16±7.26 | 65.32±8.24 | F=0.33 | 0.33 |

注:有 6 例缺失相关资料;趋势检验 HOMA-IR: P=0.19, LVPWD: P=0.03; ^a $\bar{x}\pm s$; ^b四分位数间距

表 4 显示 ENPP1 三个基因型 GG、CG 和 CC 组的 LVH 频率分别为 21.5%、28.2% 和 37.5%，与 GG 基因型相比，CG 和 CC 基因型经包括血压在内等多因素调整后的 OR 值(95%CI)分别为 1.39(0.78~2.50) 和 2.36(1.21~4.60)，趋势检验 P=0.01，差异有统计学意义。

讨 论

ENPP1 是 2 型跨膜糖蛋白，位于细胞膜和内质网中，因能水解核苷酸的 5 磷酸酶结合带而命名^[14]。1991 年，Sbraccia 等^[15]率先描述了 ENPP1 过度表达与人类胰岛素抵抗有关，此后的研究发现，ENPP1 可导致胰岛素受体功能下降，ENPP1 在胰岛素抵抗患者的肌肉、脂肪、成纤维细胞及其他组织中升高^[16,17]。研究发现 ENPP1 基因多态性和 ENPP1 蛋

白增高有关，这些位点变异可以导致 ENPP1 mRNA 半衰期延长，这可能是胰岛素抵抗个体的 ENPP1 增高的原因之一^[18]。对于 ENPP1 基因上的多态位点研究最多的是 K121Q，这个突变使赖氨酸 K 替代了谷氨酰胺 Q^[3]。动物实验表明，携带 Q121 变异的成纤维细胞里胰岛素受体信号传导减少，所以 Q121 突变可以增加胰岛素抵抗。另外近年来有些研究也发现 K121Q 和肥胖及心肌梗死的早期发作有关^[6,7]。不过，Peeters 等^[19]的最新研究发现，在肥胖患者中，ENPP1 基因仅仅与腰围臀围比有相关性，而肥胖与 K121Q 位点无关；韩国 Seo 等^[20]应用病例对照方法研究 195 例 2 型糖尿病患者与 1750 名对照组作比较，发现 ENPP1K121Q 位点既与糖尿病无关，也与肥胖

无关。

本研究测定 390 名广州市年龄 ≥ 50 岁的相对健康居民 ENPP1 基因多态 rs1409181 位点，同时用彩色多普勒检查每名受检者的心脏，分析该基因位点与心脏彩超影像结果的关系，发现 ENPP1 基因上的 rs1409181 位点与 LVH 有关，与 GG 基因型相比，CG 和 CC 基因型经多因素调整后的 OR 值(95%CI)分别为 1.39(0.78~2.50) 和 2.36(1.21~4.60)，在调整年龄、性别、BMI、FBG、HOMA-IR、SBP 和 DBP 等混杂因素后，趋势检验 P=0.01，说明基因多态性 rs1409181 与 LVH 有一定相关性，其中 C 等位基因可能是 LVH 的遗传易感基因。

目前已明确血压是左心室重构的一个独立危险因素。本研究结果显示 SBP、DBP 和脉压均与 LVH 关系密切，即使调整相关影响因素后仍有统计学意

表 2 LVH 组与正常组的人口学特征和临床特点比较

| 特征 | LVH | | t/χ^2 值 | P 值 |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------|-------|
| | 无(n=277) | 有(n=112) | | |
| 年龄(岁) ^a | 59.32±6.06 | 59.31±7.06 | $t=0.03$ | 0.98 |
| 性别 | | | | |
| 女 | 96(58.9) | 67(41.1) | $\chi^2=20.75$ | <0.01 |
| 男 | 181(80.1) | 45(19.9) | | |
| 教育程度 | | | | |
| 小学及以下 | 59(67.0) | 29(33.0) | $\chi^2=2.43$ | 0.30 |
| 中学 | 179(71.0) | 73(29.0) | | |
| 大专及以上 | 39(79.6) | 10(20.4) | | |
| 职业 | | | | |
| 手工劳动者 | 73(68.9) | 33(31.1) | $\chi^2=0.54$ | 0.77 |
| 非手工劳动者 | 93(73.2) | 34(26.8) | | |
| 其他 | 111(71.2) | 45(28.8) | | |
| TC(mmol/L) ^a | 5.64±0.95 | 5.69±1.11 | $t=-0.45$ | 0.65 |
| TG(mmol/L) ^a | 1.51(1.05~2.19) | 1.53(1.10~2.07) | | 0.87 |
| HDL-C(mmol/L) ^a | 1.54±0.35 | 1.56±0.38 | $t=-0.49$ | 0.62 |
| LDL-C(mmol/L) ^a | 3.40±0.62 | 3.47±0.73 | $t=-0.85$ | 0.40 |
| FBG(mmol/L) ^a | 5.09(4.80~5.51) | 5.19(4.93~5.63) | $\chi^2=4.09$ | 0.04 |
| 2h-OGTT 血糖(mmol/L) ^a | 7.13(6.02~8.36) | 6.99(5.80~8.53) | $\chi^2=0.27$ | 0.61 |
| 空腹胰岛素(μU/ml) ^a | 5.34(3.15~8.57) | 6.41(4.09~9.57) | $\chi^2=5.05$ | 0.06 |
| 2h-OGTT 胰岛素(μU/ml) ^a | 27.50(18.20~46.50) | 28.70(15.50~47.00) | $\chi^2=0.04$ | 0.85 |
| HbA1c(%) ^a | 5.80(5.60~6.10) | 5.90(5.70~6.20) | $\chi^2=7.49$ | 0.006 |
| HOMA-IR ^a | 1.21(0.71~2.03) | 1.47(0.94~2.35) | $\chi^2=5.56$ | 0.02 |
| 腹围(cm) ^a | 80.13±8.35 | 80.99±8.36 | $t=-0.92$ | 0.36 |
| BMI(kg/m ²) ^a | 23.29±2.63 | 24.13±2.85 | $t=-2.86$ | 0.004 |

注: 1 例因缺失体重资料, 无法判断 LVH; ^a 同表 1

表 3 血压与 LVH 的关系

| 因素 | LVH | | F 值 | P 值 |
|------------|-----------------------|-----------------------|-------|-------|
| | 无 | 有 | | |
| SBP(mm Hg) | 122.96(120.87~125.06) | 128.46(124.83~132.09) | 7.25 | 0.007 |
| 模型 1 | 122.57(120.44~124.71) | 129.42(126.02~132.82) | 10.99 | 0.001 |
| 模型 2 | 122.59(120.52~124.66) | 129.39(126.09~132.69) | 11.51 | 0.001 |
| 模型 3 | 123.12(121.11~125.12) | 128.21(124.99~131.42) | 6.74 | 0.01 |
| DBP(mm Hg) | 73.51(72.33~74.69) | 76.08(74.06~78.09) | 5.03 | 0.03 |
| 模型 1 | 73.18(71.99~74.37) | 76.90(75.01~78.79) | 10.47 | 0.001 |
| 模型 2 | 73.19(72.04~74.34) | 76.87(75.04~78.70) | 10.94 | 0.001 |
| 模型 3 | 73.47(72.36~74.58) | 76.21(74.43~77.98) | 6.35 | 0.01 |
| 脉压(mm Hg) | 49.45(48.04~50.87) | 52.38(49.86~54.90) | 4.45 | 0.036 |
| 模型 1 | 49.39(47.97~50.82) | 52.53(50.26~54.80) | 5.15 | 0.02 |
| 模型 2 | 49.40(47.99~50.81) | 52.52(50.27~54.77) | 5.21 | 0.02 |
| 模型 3 | 49.64(48.25~51.04) | 51.99(49.77~54.23) | 2.98 | 0.09 |

注: 括号外数据为均数, 括号内数据为 95%CI; 模型 1: 调整了年龄和性别; 模型 2: 调整了年龄、性别、TC、TG; 模型 3: 调整了年龄、性别、TC、TG、腰围、BMI、FBG

表 4 ENPP1 与 LVH 的关系

| 项目 | ENPP1 基因型 | | | 趋势 P 值 |
|---------|-----------|-----------------|-----------------|--------|
| | GG(n=23) | CG(n=53) | CC(n=33) | |
| 粗 OR 值 | 1 | 1.43(0.82~2.51) | 2.19(1.17~4.12) | 0.02 |
| 调整 OR 值 | | | | |
| 模型 1 | 1 | 1.35(0.76~2.40) | 2.21(1.16~4.24) | 0.02 |
| 模型 2 | 1 | 1.39(0.77~2.51) | 2.43(1.25~4.73) | 0.01 |
| 模型 3 | 1 | 1.38(0.77~2.47) | 2.28(1.17~4.43) | 0.02 |
| 模型 4 | 1 | 1.39(0.78~2.50) | 2.36(1.21~4.60) | 0.01 |

注: 模型 1: 调整了年龄和性别; 模型 2: 调整了年龄、性别、教育程度、吸烟状况和个人收入; 模型 3: 调整了年龄、性别、教育程度、吸烟状况、个人收入、TC、TG、FBG、HOMA-IR 和 BMI; 模型 4: 调整了年龄、性别、教育程度、吸烟状况、个人收入、TC、TG、FBG、HOMA-IR、BMI、SBP 和 DBP

义。但本研究也显示, ENPP1 基因多态位点 rs1409181, 无论与 SBP、DBP 或脉压均无明显的相关性($P>0.05$), 说明 rs1409181 位点与 LVH 相关性不是通过对血压的影响而产生作用。临床和流行病学研究结果表明, IR 在 LVH 发生中也起着一定作用, 在老年高血压患者, IR 可造成心室向心性重构的室壁厚[21], 而且在肥胖的儿童青少年人群中, 由于 IR, 可见心室的质量开始增加[22]。本研究结果显示, 虽然可能因样本量不大而未达到统计学意义, 但 HOMA-IR 在 GG、CG 和 CC 基因型组的中位数逐渐增高, 同时, LVH 组 HOMA-IR 高于对照组, 秩和检验 $P=0.02$ 。所以, 是否 rs1409181 位点与 LVH 之间的关系是通过 IR 这一中间病理环节发挥作用, 还有待于进一步探讨。

在 LVH 发病过程中, 遗传因素同时起着重要的作用。许多研究结果发现[23-26], 与 LVH 相关的基因多态位点包括血管紧张素转换酶基因 I/D 多态位点, 血管紧张素原基因 M235T、T174M, 血管紧张素 II 受体 2 型(AT2-R) 基因+1675A/G 多态性, 血管紧张素 II-1 型受体(AT1R) 基因 1166C 位点, β_2 肾上腺素能受体(ADR β_2) 基因+46 A→G(Arg16/Gly) 多态性, 醛固酮合酶(CYP11B2) 基因-344C/T 多态性, 转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 基因+869、+915 位点等。说明 LVH 很可能是由多个基因位点的微效应累加形成明显的表型效应。目前国内尚未见有研究报道 ENPP1 基因上的

rs1409181 多态位点与 LVH 的关系。因此检测其基因型对于筛查高危人群, 早期发现及时防治, 以减少患者靶器官损害有重要意义。由于本研究基于同一种族人群, 且样本量较少, 故结果仍有待扩大样本和在其他种族人群中进一步比较证实。

参 考 文 献

[1] Ruwhof C, Vander LA. Mechanical stress induced cardiac hypertrophy: mechanisms and signal transduction pathways. Cardiovascular Res, 2000, 47: 23-27.
 [2] Simone G, Pasanisi F, Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular

- hypertrophy. *Hypertension*, 2001, 38: 13-18.
- [3] Abate N, Chandalia M, Di Paola R, et al. Mechanisms of disease: ectonucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 as a 'gatekeeper' of insulin receptors. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2006, 2: 694-701.
- [4] ElAchhab Y, Meyre D, Bouatia-Naji N, et al. Association of the ENPP1 K121Q polymorphism with type 2 diabetes and obesity in the Moroccan population. *Diabetes Metab*, 2009, 35 (1): 37-42.
- [5] McAteer JB, Prudente S, Bacci S, et al. The ENPP1 K121Q polymorphism is associated with type 2 diabetes in European populations: evidence from an updated meta-analysis in 42 042 subjects. *Diabetes*, 2008, 57(4): 1125-1130.
- [6] Bacci S, Ludovico O, Prudente S, et al. The K121Q polymorphism of the ENPP1/PC-1 gene is associated with insulin resistance/atherogenic phenotypes, including earlier onset of type 2 diabetes and myocardial infarction. *Diabetes*, 2005, 54: 3021-3025.
- [7] Endler G, Mannhalter C, Sunder-Plassmann H, et al. The K121Q polymorphism in the plasma cell membrane glycoprotein 1 gene predisposes to early myocardial infarction. *J Mol Med*, 2002, 80: 791-795.
- [8] Gonzalez-Sanchez JL, Zabena C, Martinez-Larrad MT, et al. Association of ENPP1 (PC-1) K121Q polymorphism with obesity-related parameters in subjects with metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68(5): 724-729.
- [9] Meyre D, Bouatia-Naji N, Tounian A, et al. Variants of ENPP1 are associated with childhood and adult obesity and increase the risk of glucose intolerance and type 2 diabetes. *Nat Genet*, 2005, 37: 863-867.
- [10] Peng C. Association analysis of ENPP1 and β 2-AR gene polymorphisms with type 2 diabetes in Han Chinese in Hubei. Central China Normal University, 2008. (in Chinese)
彭婵. 湖北汉族人ENPP1基因K121Q和 β 2-AR基因C79G多态性与2型糖尿病的关联研究. 华中师范大学, 2008.
- [11] Jiang CQ, Lam TH, Lin JM, et al. An overview of the Guangzhou Biobank Cohort Study Cardiovascular Disease Subcohort (GBCS-CVD): a platform for multidisciplinary collaboration. *J Hum Hypertens*, 2010, 24(2): 139-150.
- [12] Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 1986, 57(6): 450-458.
- [13] Yu ZQ, Ma CS, Zhao LY. Practical Hypertensionology. 2nd. ed. Beijing: Science & Technology Press, 2000: 349. (in Chinese)
余振球, 马长生, 赵连友. 实用高血压学. 2版. 北京: 科学出版社, 2000: 349.
- [14] Coding JW, Grobber B, Slegers H. Physiological and pathophysiological functions of the ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1638: 1-19.
- [15] Sbraccia P, Goodman PA, Maddux BA, et al. Production of inhibitor of insulin-receptor tyrosine kinase in fibroblasts from patient with insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 1991, 40: 295-299.
- [16] Goldfine ID, Maddux BA, Younggren JF, et al. Membrane glycoprotein PC-1 and insulin resistance. *Mol Cell Biochem*, 1998, 182: 177-184.
- [17] Goldfine ID, Maddux BA, Younggren JF, et al. Role of PC-1 in the etiology of insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 892: 204-222.
- [18] Frittitta L, Ercolino T, Bozzali M, et al. A cluster of three single nucleotide polymorphisms in the 3'-untranslated region of human glycoprotein PC-1 gene stabilizes PC-1 mRNA and is associated with increased PC-1 protein content and insulin resistance-related abnormalities. *Diabetes*, 2001, 50: 1952-1955.
- [19] Peeters A, Beckers S, Verrijken A, et al. Possible role for ENPP1 polymorphism in obesity but not for INSIG2 and PLIN variants. *Endocr*, 2009, 36: 103-109.
- [20] Seo HJ, Kim SG, Kwon OJ. The K121Q polymorphism in ENPP1 (PC-1) is not associated with type 2 diabetes or obesity in Korean male workers. *J Korean Med Sci*, 2008, 23: 459-464.
- [21] Sundstrom J, Lind L, Nystrom N, et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin syndrome in elderly men. *Circulation*, 2000, 101 (22): 2595-2600.
- [22] Fiordaliso F, Li B, Latini R, et al. Myocyte death in streptozotocin induced diabetes in rats is angiotensin II-dependent. *Lab Invest*, 2000, 80(6): 513.
- [23] Zuo JL, Li NF, Zhang DL, et al. Association between the M235T, T174M polymorphism of the angiotensinogen gene and left ventricular hypertrophy in essential hypertension in Kazakans. *J Clin Cardiol*, 2007, 23(7): 536-540. (in Chinese)
左君丽, 李南方, 张德连, 等. 血管紧张素原基因M235T和T174M多态性与新疆哈萨克族高血压左心室肥厚的关系. 临床心血管杂志, 2007, 23(7): 536-540.
- [24] Zhang QY, Dong H, Wang YY, et al. The serum level and the single nucleotide polymorphism of TGF- β 1 in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Chin J Geriatr*, 2006, 25(5): 358-360. (in Chinese)
张七一, 董海, 王云英, 等. 转化生长因子 β 1基因多态性及血清水平与高血压左心室肥厚的关系. 中华老年医学杂志, 2006, 25(5): 358-360.
- [25] Wang XY, Cui JB, Sheng L, et al. The relationship between gene polymorphism of angiotensin II type2-receptor (AT2-R), aldosterone synthase (CYP11B2) and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Chin Gen Pract*, 2006, 9(4): 280-283. (in Chinese)
王曦云, 崔俊彪, 盛莉, 等. 血管紧张素II受体2型基因及醛固酮合酶基因多态性与高血压左心室肥厚相关性研究. 中国全科医学, 2006, 9(4): 280-283.
- [26] Zhao DM, Zhang QY, Song WX, et al. The relation between ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Med J Qilu*, 2003, 18 (1): 23-28. (in Chinese)
赵东明, 张七一, 宋文宣, 等. 血管紧张素转换酶基因多态性与原发性高血压左心室肥厚的关系. 齐鲁医学杂志, 2003, 18 (1): 23-28.

(收稿日期: 2009-12-09)

(本文编辑: 张林东)