

# 过氧化物酶体增殖物激活受体基因-基因交互作用对原发性高血压的影响

俞浩 陈秋 杨婕 胡晓抒 周正元 郭志荣 武鸣

**【摘要】 目的** 探讨过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) $\alpha/\delta/\gamma$ 单核苷酸多态性(SNP)基因-基因交互作用对原发性高血压(EH)的影响。**方法** 研究对象均来自于“江苏省多代谢异常和代谢综合征综合防治研究(PMMJS)”队列人群。采用单纯随机抽样方法抽取 820 名研究对象的基线血标本进行 PPAR  $\alpha/\delta/\gamma$ (PPAR $\alpha$ :rs135539、rs1800206 和 rs4253778; PPAR $\delta$ :rs2016520 和 rs9794; PPAR $\gamma$ :rs10865710、rs1805192、rs4684847、rs709158 和 rs3856806)多态性检测,运用广义多因子降维法(GMDR)模型检测 10 个 SNP 的基因-基因交互作用与 EH 的关联。**结果** 调整性别、年龄、体重指数、空腹血糖、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、高脂饮食、低纤饮食和体力活动后,以 EH、SBP 和 DBP 质量性状为结局的 GMDR 最优模型分别为七、九维度模型(EH:交叉一致性为 9/10 和 10/10,平均检验准确度为 0.5862 和 0.5885)、五、九维度模型(SBP:交叉一致性为 10/10 和 8/10,平均检验准确度为 0.6055 和 0.6011)和八、九维度模型(DBP:交叉一致性均为 10/10,平均检验准确度为 0.5926 和 0.5972)。SBP 和 DBP 数量性状的最优模型分别为四、五维度模型(SBP:交叉一致性为 10/10 和 8/10,平均检验准确度为 0.6111 和 0.6072)和五维度模型(DBP:交叉一致性为 9/10,平均检验准确度为 0.5753)。**结论** PPAR 的 10 个 SNP 中多个 SNP 之间存在交互作用,且对血压水平具有显著影响。

**【关键词】** 原发性高血压;过氧化物酶体增殖物激活受体;广义多因子降维法;交互作用

**Effects related to gene-gene interactions of peroxisome proliferator-activated receptor on essential hypertension** YU Hao<sup>1</sup>, CHEN Qiu<sup>2</sup>, YANG Jie<sup>1</sup>, HU Xiao-shu<sup>3</sup>, ZHOU Zheng-yuan<sup>4</sup>, GUO Zhi-rong<sup>5</sup>, WU Ming<sup>1</sup>. 1 Department of Non-communicable Chronic Disease Control, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China; 2 Department of Radiation Biology, Soochow University; 3 Jiangsu Provincial Food and Drug Administration; 4 Changshu Center for Disease Control and Prevention; 5 Department of Public Health, Soochow University  
Corresponding authors: WU Ming, Email: jswuming@vip.sina.com; GUO Zhi-rong, Email: guozhirong28@163.com

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 30800951) and the Scientific Research Fund of National Ministry of Health (No. WKJ2004-2-014).

**【Abstract】 Objective** To explore the impact of the gene-gene interaction among the single nucleotide polymorphisms (SNPs) of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha/\delta/\gamma$  on essential hypertension (EH). **Methods** Participants were recruited based on the previous work of the PMMJS (Prevention of Multiple Metabolic Disorders and Metabolic Syndrome in Jiangsu Province) cohort study in Jiangsu province of China. A total number of 820 subjects were randomly selected from the cohort and received gene polymorphism detection covered ten SNPs: PPAR  $\alpha/\delta/\gamma$  (PPAR  $\alpha$ : rs135539, rs1800206 and rs4253778; PPAR $\delta$ : rs2016520 and rs9794; PPAR $\gamma$ : rs10865710, rs1805192, rs4684847, rs709158 and rs3856806). Generalized Multifactor Dimensionality Reduction (GMDR) model was used to evaluate the association between gene-gene interaction among the ten SNPs and EH. **Results** After adjusting factors as gender, age, BMI, FPG, TG, HDL-C, high fat diet, low fiber diet and physical activity, results from the GMDR analysis showed that the best qualitative trait models were 7/9-dimensional model (EH: cross-validation consistency were 9/10 and 10/10,

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.04.005

基金项目:国家自然科学基金(30800951);卫生部科学研究基金(WKJ2004-2-014)

作者单位:210009 南京,江苏省疾病预防控制中心慢性非传染病防制所(俞浩、杨婕、武鸣);苏州大学医学部放射生物学教研室(陈秋);江苏省食品药品监督管理局(胡晓抒);常熟市疾病预防控制中心(周正元);苏州大学公共卫生学院流行病与卫生统计教研室(郭志荣)

通信作者:武鸣, Email:jswuming@vip.sina.com; 郭志荣, Email:guozhirong28@163.com

prediction accuracy were 0.5862 and 0.5885), 5/9-dimensional model (SBP: cross-validation consistency were 10/10 and 8/10, prediction accuracy were 0.6055 and 0.6011), and 8/9-dimensional model (DBP: cross-validation consistency both were 10/10, prediction accuracy were 0.5926 and 0.5972), while the best quantitative trait models were 4/5-dimensional model (SBP: cross-validation consistency were 10/10 and 8/10, prediction accuracy were 0.6111 and 0.6072), and 5-dimensional model (DBP: cross-validation consistency were 9/10, prediction accuracy were 0.5753). **Conclusion** Interactions among ten SNPs of PPARs seemed to have existed and with significant impact on the levels of blood pressure.

**[Key words]** Essential hypertension; Peroxisome proliferator-activated receptors; Generalized multifactor dimensionality reduction; Interaction

原发性高血压(EH)受多种遗传因素和环境因素的共同作用<sup>[1]</sup>,其发病机制仍在不断探索中。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)是 48 位类固醇、甲状腺激素核受体超家族的亚家族,调控着配体与受体相结合后的基因表达。PPAR 有 $\alpha$ 、 $\delta$ 和 $\gamma$ 三种亚型,分别位于人类 22、6 和 3 号染色体上,在脂肪生成、脂类代谢、胰岛素敏感性和炎症反应均起重要的调节作用<sup>[2,3]</sup>。PPAR 三个亚型在生理学、药理学和分子功能上的相似性和多样性提示它们可能有调节血压的作用<sup>[4]</sup>,本研究已经对 PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ 的多个单核苷酸多态性(SNP)进行了基因分型及其与 EH 的关联分析<sup>[5]</sup>,但关联分析时,单一的 SNP 常显示微效基因的作用,多个 SNP 之间对 EH 可能存在交互作用,因此探讨 PPAR  $\alpha/\delta/\gamma$ 的 SNP 与 EH 的关联时,应重点探讨多个 SNP 的交互作用对 EH 的影响。为此,本研究在 PPAR 的多个 SNP 和 EH 关联分析的基础上<sup>[5]</sup>,探讨多个 SNP 之间的基因-基因交互作用对 EH 的影响。

## 对象与方法

1. 研究对象:来自于“江苏省多代谢异常和代谢综合征综合防治研究”队列人群<sup>[6]</sup>。对 4582 名基线调查满 5 年的对象进行随访,共随访到 4083 人,随访率为 89.11%。在剔除基线时存在心血管疾病( $n=36$ )、糖尿病( $n=289$ )、BMI $<18.5$  kg/m<sup>2</sup>( $n=27$ )后 3731 名对象基础上,采用单纯随机抽样方法抽取 820 名进行基线血标本 PPAR 基因多态性检测,在是否被抽取的对象间各项指标的差异均无统计学意义<sup>[5]</sup>。EH 诊断采用 WHO(1999)标准<sup>[7]</sup>。问卷调查、人体测量及实验室检查内容见文献<sup>[5]</sup>。

2. SNP 选择、DNA 提取和基因多态性检测:SNP 的选取原则见文献<sup>[5, 8-12]</sup>。本研究 10 个 SNP 的位置:rs1800206(L162V)位于 PPAR $\alpha$ 基因第 5 外显子;rs4253778(G7C)位于 PPAR $\alpha$ 的第 7 内含子;rs135539(intro1A3C)位于 PPAR $\alpha$ 的第 1 内含子;rs2016520(-87T>C)位于 PPAR $\delta$ 的第 4 外显子;

rs9794(C2806G)位于 PPAR $\delta$ 的第 9 外显子;rs10865710(C681G)位于 PPAR $\gamma$ 3 外显子 A2 上游;rs1805192(Pro12Ala)位于 PPAR $\gamma$ 2 外显子 B 上;rs4684847(introCT)位于 PPAR $\gamma$ 第 3 内含子上;rs709158(introAG)位于 PPAR $\gamma$ 第 2 内含子上;rs3856806(C161T)位于 PPAR $\gamma$ 2 第 6 外显子。DNA 的提取采用德国 QIAGEN 人基因组试剂盒。rs4253778 位点采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析方法(PCR-RFLP),PCR 体系反应条件:95 °C 预变性 3 min;95 °C 变性 10 s,63 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,30 次循环。上游引物:5'-ACA ATC ACT CCT TAA ATA TGG TGG-3';下游引物:5'-AAG TAG GGA CAG ACA GGA CCA GTA-3'。其余 9 个位点采用 Taqman 荧光探针法,SNP 多态性检测所采用的探针序列及方法同文献<sup>[13]</sup>。基因分型由 ABI Prism 7000 软件的 Allelic Discrimination 程序完成。

3. 统计学分析<sup>[5]</sup>:以 Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡推断是否具有样本的群体代表性<sup>[14]</sup>。应用 SHEsis([http:// analysis.bio-x.cn](http://analysis.bio-x.cn))软件对各位点进行连锁平衡检验,计算 D' 值,D' 值 $<0.75$ ,表明不存在强烈的连锁不平衡状态。基因-基因交互作用采用广义多因子降维法(GMDR)<sup>[15,16]</sup>,以随访时的血压作为结局变量,并将性别、年龄、BMI、FPG、TG、HDL-C、高脂低纤饮食和体力活动等为协变量引入模型进行调整,进行符号检验和置换检验,并计算各个维度不同因子组合的交叉验证一致性、平衡检验准确度。交叉验证一致性衡量一致性程度,并用来确定所选定的交互作用是否为所有模型之中的最佳模型。平衡检测的准确性分数介于 0.50(表示此时模型预测不理想)和 1.00(表示此时模型预测最优)之间,衡量能准确预测交互作用的程度。置换检验的预测精度,用于衡量一个模型是否有意义,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般特征:研究对象 820(男性 270,女性 550)

人中 EH 269 例(EH 组), 血压正常者 551 人(对照组), 平均年龄(50.05±9.41)岁。两组人群在年龄、文化程度、经济收入、高脂饮食上存在差异, EH 组的 FPG 水平高于对照组, HDL-C 水平低于对照组。两组间性别、吸烟、饮酒、低纤饮食、体力活动、TG 和 TC 未见差异(表 1)。

2. SNP 的 H-W 平衡检验及其与血压间的联系: PPARα/δ/γ 的 10 个 SNP 在对照组中均符合 H-W 平衡(表 2), 对 SNP 间进行连锁平衡检验, 结果显示任意两位点之间的 D' 值均<0.75, 未发现强烈的连锁不平衡(表 3)。PPARα/δ/γ 的 10 个 SNP 等位基因频数和基因型分布见先前研究<sup>[5]</sup>, 值得关注的是在单个 SNP 的关联分析中, PPARα 的 rs1800206、PPARδ 的 rs9794 以及 PPARγ 的 rs10865710 和 rs4684847 四个位点基因型均一致, 显示与 EH、SBP 和 DBP 的关联, 其他 6 个 SNP 位点未显示与 EH、SBP 和 DBP 的统计学联系。

3. SNP 对 EH 的交互作用: 表 4 中的 A 是以 EH 和非 EH 分类, 纳入 10 个 SNP 的同时将性别、年龄、BMI、FPG、TG、HDL-C、高脂低纤饮食和体力活动等作为协变量引入 GMDR 模型进行调整(以下均同)。结果显示, 三、四、六、七、九维度模型组合分别具有统计学意义, 在七、九维度模型中同时包含了与

表 2 对照组中 PPAR 基因分布的 H-W 平衡检验

SNP	基因型	实际频数	期望频数	χ <sup>2</sup> 值	P 值
rs135539	AA/AC/CC	312/198/41	307/209/36	1.49	0.222
rs1800206	LL/LV/VV	397/148/6	403/137/12	3.72	0.054
rs4253778	GG/GC/CC	416/123/12	414/127/10	0.66	0.418
rs2016520	TT/TC/CC	249/256/46	258/238/55	3.112	0.078
rs9794	CC/CG/GG	317/203/31	318/201/32	0.04	0.841
rs10865710	CC/CG/GG	268/234/49	269/232/50	0.04	0.838
rs1805192	PP/PA/AA	293/205/50	285/220/42	2.587	0.108
rs4684847	CC/CT/TT	365/159/27	359/172/21	3.07	0.080
rs709158	AA/AG/GG	208/167/35	207/169/34	0.03	0.857
rs3856806	CC/CT/TT	278/218/55	272/230/49	1.59	0.207

EH 显著关联 PPARδ 的 rs9794、PPARγ 的 rs10865710 和 rs4684847, 此外还包含了关联分析不显示主效应的 SNP。最优模型七和九维度的模型接近, 预测准确度分别为 0.5862 (P=0.0107) 和 0.5885 (P=0.0107), 最好的交叉验证一致性分别为 9/10 和 10/10, 表明 PPARα/δ/γ 的多个 SNP 对 EH 存在基因-基因交互作用。

4. SNP 对 SBP 的交互作用: 表 4 中的 B 是将 SBP (≥140 mm Hg 和 <140 mm Hg) 作为分类变量的分析。结果显示, 五、九维度模型组合的最高预测准确度接近, 最好的交叉验证一致性分别为 10/10 和 8/10, 平均检验准确度为 0.6055 和 0.6011。表明 PPARα/δ/γ 的多个 SNP 对 SBP(质量性状)存在基因-基因交互作用。表 5 中的 A 是将 10 个 SNP 对 SBP 数量性状的影响进行 GMDR 分析。最优模型显示四和五维度的模型优度接近, 最高预测准确度分别为 0.6111 (P=0.0107) 和 0.6072 (P=0.0107), 最好的交叉验证一致性分别为 10/10 和 8/10, 说明 PPARα/δ/γ 的多个 SNP 之间对数量性状的 SBP 存在基因-基因交互作用。

5. SNP 对 DBP 的交互作用: 表 4 中的 C 是将 DBP (≥90 mm Hg 和 <90 mm Hg) 作为分类变量的分析。结果显示, 八和九维度的模型组合具有统计学意义, 两模型的优度接近, 预测准确度分别为 0.5926 (P=0.0107) 和 0.5972 (P=0.0107), 交叉验证一致性均为 10/10。这两个交互作用模型包含了关联分析中显著关联 PPARδ 的 rs9794 以及 PPARγ 的 rs10865710 和 rs4684847, 同时还包含一部分关联分析无显著关联的 SNP, 表明 PPARα/δ/γ 的多个 SNP 对 DBP(质量性状)存在基因-基因交互作用。同样将 10 个 SNP 对 DBP 的数量性状进行 GMDR 分析, 从表 5 中的 B 显示,

表 1 两组研究对象基本特征比较

特征类别	合计 (n=820)	EH 组 (n=269)	对照组 (n=551)	统计 检验值	P 值
男性	270(32.9)	97(36.1)	173(31.4)	1.779	0.182
年龄(̄x±s, 岁)	50.05±9.41	52.10±9.87	49.04±9.02	4.417	<0.001
文化程度				12.868	0.005
文盲	287(35.0)	92(34.2)	195(35.4)		
小学	255(31.1)	104(38.7)	151(27.4)		
中学及以上	278(33.9)	73(27.1)	205(37.2)		
经济收入(元)				22.637	<0.001
<6000	564(68.8)	158(58.7)	406(73.7)		
6000~	213(26.0)	89(33.1)	124(22.5)		
≥15 000	43(5.2)	22(8.2)	21(3.8)		
现吸烟	199(24.3)	67(24.9)	132(24.0)	0.089	0.766
现饮酒	205(25.0)	70(26.0)	135(24.5)	0.223	0.637
高脂饮食	235(28.7)	107(39.8)	128(23.2)	24.205	<0.001
低纤维饮食	59(7.2)	26(9.7)	33(6.0)	3.659	0.056
体力活动				1.449	0.694
全脑力	53(6.5)	15(5.6)	38(6.9)		
主要脑力	100(12.2)	31(11.5)	69(12.5)		
主要体力	407(49.6)	141(52.4)	266(48.3)		
全体力	260(31.7)	82(30.5)	178(32.3)		
FPG(mmol/L)	4.94(0.72)	5.02(0.69)	4.88(0.74)	5.186	0.023
TG (mmol/L)	1.27(0.61)	1.29(0.60)	1.26(0.61)	0.829	0.363
TC(̄x±s, mmol/L)	4.90±1.12	4.83±1.02	4.94±1.16	1.479	0.140
HDL-C(̄x±s, mmol/L)	1.29±0.30	1.25±0.28	1.30±0.30	2.296	0.022

注: FPG、TG 呈偏态分布, 采用中位数(四分位间距); 其余括号外数据为人数, 括号内数据为百分比(%)

表3 10个SNP连锁平衡检验D'值

SNP	rs1800206	rs4253778	rs2016520	rs9794	rs10865710	rs1805192	rs4684847	rs709158	rs3856806
rs135539	0.183	0.072	0.042	0.032	0.051	0.075	0.006	0.056	0.021
rs1800206	-	0.030	0.371	0.114	0.118	0.236	0.712	0.049	0.277
rs4253778	-	-	0.326	0.022	0.056	0.076	0.004	0.022	0.178
rs2016520	-	-	-	0.479	0.104	0.048	0.068	0.009	0.028
rs9794	-	-	-	-	0.058	0.106	0.033	0.279	0.043
rs10865710	-	-	-	-	-	0.005	0.032	0.036	0.036
rs1805192	-	-	-	-	-	-	0.039	0.185	0.098
rs4684847	-	-	-	-	-	-	-	0.204	0.128
rs709158	-	-	-	-	-	-	-	-	0.088

表4 PPAR $\alpha$ / $\delta$ / $\gamma$  10个SNP对EH、SBP、DBP(质量性状)交互作用的GMDR模型

模型维度	最优因子组合	交叉验证一致性	平均检验准确度(%)	P值
EH(A)				
三	rs1800206, rs10865710, rs4684847	7/10	56.03	0.0107
四	rs1800206, rs10865710, rs1805192, rs4684847	8/10	57.12	0.0107
六	rs135539, rs9794, rs10865710, rs1805192, rs4684847, rs3856806	8/10	57.11	0.0107
七	rs135539, rs4253778, rs9794, rs10865710, rs1805192, rs4684847, rs3856806	9/10	58.62	0.0107
九	rs135539, rs4253778, rs2016520, rs9794, rs10865710, rs1805192, rs4684847, rs709158, rs3856806	10/10	58.85	0.0107
SBP(B)				
二	rs1800206, rs9794	9/10	55.47	0.0547
五	rs1800206, rs9794, rs10865710, rs1805192, rs4684847	10/10	60.55	0.0107
七	rs4253778, rs2016520, rs9794, rs10865710, rs1805192, rs4684847, rs3856806	5/10	54.11	0.0547
九	rs135539, rs4253778, rs2016520, rs9794, rs10865710, rs1805192, rs4684847, rs1800206, rs3856806	8/10	60.11	0.0107
DBP(C)				
五	rs1800206, rs4253778, rs2016520, rs10865710, rs3856806	6/10	55.70	0.0547
八	rs135539, rs4253778, rs2016520, rs9794, rs10865710, rs1805192, rs4684847, rs3856806	10/10	59.26	0.0107
九	rs135539, rs4253778, rs2016520, rs9794, rs10865710, rs1805192, rs4684847, rs709158, rs3856806	10/10	59.72	0.0107

注:GMDR模型调整性别、年龄、BMI、FPG、TG、HDL-C、高脂低纤饮食和体力活动等协变量

表5 PPAR $\alpha$ / $\delta$ / $\gamma$  10个SNP对SBP、DBP(数量性状)交互作用的GMDR模型

模型维度	最优因子组合	交叉验证一致性	平均检验准确度(%)	P值
SBP(A)				
四	rs1800206, rs4684847, rs709158, rs1805192	10/10	61.11	0.0107
五	rs1800206, rs9794, rs4684847, rs10865710, rs1805192	8/10	60.72	0.0107
九	rs4253778, rs3856806, rs1800206, rs9794, rs10865710, rs2016520, rs1805192, rs709158, rs4684847	9/10	56.60	0.0547
DBP(B)				
二	rs1800206, rs9794	8/10	58.35	0.0547
五	rs1800206, rs9794, rs10865710, rs4253778, rs4684847	9/10	57.53	0.0107
六	rs1800206, rs9794, rs10865710, rs4253778, rs4684847, rs3856806	8/10	57.89	0.0547

注:同表4

五维度模型为最优模型,预测准确度为0.5753( $P=0.0107$ ),交叉验证一致性为9/10。五维度的交互作用模型包含了关联分析中有主效应的4个位点外,还包含关联分析中未显示显著关联的rs4253778,说明PPAR $\alpha$ / $\delta$ / $\gamma$ 的多个SNP与DBP(数量性状)存在基因-基因交互作用。

## 讨 论

本研究先前的报道已显示PPAR $\alpha$ 的rs1800206、PPAR  $\delta$ 的rs9794和PPAR  $\gamma$ 的rs10865710和rs4684847对EH具有主效应<sup>[5]</sup>。本次研究结果表

明,一些在单个分析中并未显示出与EH有显著关联的SNP,其组合的综合作用可能发挥对EH的效应。不仅如此,以SBP( $\geq 140$  mm Hg或 $< 140$  mm Hg)和DBP( $\geq 90$  mm Hg或 $< 90$  mm Hg)划分,在调整性别、年龄、BMI、FPG、HDL-C、高脂低纤饮食和体力活动等后,其交互作用仍可对SBP和DBP产生影响。

EH的遗传易感性涉及多个易感基因。有学者认为不同基因位点在同一条染色体或某一区域的距离关系可影响基因本身的易感程度<sup>[17,18]</sup>。对PPAR家族而言,一些微效SNP对EH的独立作用可能被相邻SNP的作用所掩盖<sup>[19]</sup>,导致其与EH的关联在单

个 SNP 分析中不能显现,而多个 SNP 的交互作用分析时可以发现这些微效基因的作用。研究中用 GMDR 模型分析了 10 个 SNP 之间交互作用对 EH 的影响,并将性别、年龄、BMI、FPG、TG、HDL-C、高纤低脂饮食和体力活动等作为协变量进行调整。结果显示,以 EH、SBP 和 DBP 质量性状划分的最佳交互作用模型分别为七、九维度模型(EH),五、九维度模型(SBP)和八、九维度模型(DBP),SBP 和 DBP 的数量性状的最佳交互作用模型分别为四、五维度模型(SBP)和五维度模型(DBP)。这些交互作用模型中包含了大部分与 EH、SBP 和 DBP 显著关联的 SNP<sup>[5]</sup>,也包含了一部分生物学效应未达到统计学意义的 SNP。例如表 3 所显示的 PPAR $\alpha/\delta/\gamma$  的 10 个 SNPs 与 EH 最佳七维度模型,除了具有主效应的 SNP 外,PPAR $\alpha$  的 rs135539、PPAR $\delta$  的 rs1805192 和 PPAR $\gamma$  的 rs4253778 也同样对 EH 有交互作用。此现象提示,一些关联分析中未建立统计学联系的 SNP 并非完全不起作用,由于这些弱主效应基因间或与强主效应基因间存在的交互作用强度超过了其本身的主效应,可能造成主效应被弱化修饰。虽然一些 SNP 的边缘效应很小,但反映出了一定的基因共同作用,因此通过研究多个 PPAR 的 SNP 交互作用可以更好理解 PPAR 与 EH 的复杂关系,其中一部分高维度交互作用模型为分别构建 PPAR $\alpha/\delta/\gamma$  的单体型提供了依据。

PPAR 对 EH 的作用机制可以从不同通路得到解释。有研究表明 PPAR 激活后均可通过抑制主转录因子 NF- $\kappa$ B 的促炎调节作用,降低黏附分子 ICAM-1、VCAM-1 和 MCP-1 的表达,从而干扰炎症细胞与内皮细胞的结合<sup>[2]</sup>。PPAR 还可以通过抑制血管平滑肌细胞的 NF- $\kappa$ B 信号,抑制 IL-6、前列腺素、COX-2 和血红素氧合酶(HO)-1 的合成,以及对细胞周期在 G1 期的阻滞,从而抑制血管平滑肌细胞增殖。另外 PPAR 还可以通过增加胰岛素敏感性改善胰岛素抵抗,进而减少肾脏对钠、水的重吸收,刺激膜转运系统,抑制 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的活性,减少细胞内 Ca<sup>2+</sup> 的积聚,使血压降低<sup>[2,3]</sup>,提示高血压治疗不应局限于降压,干扰高血压损害靶器官的病理过程也同样重要。已经证明 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  干扰几种动物模型中血管损伤的发展,也略有降压的作用<sup>[3]</sup>。综上所述,本研究认为 PPAR 在调节血压过程中的作用较为复杂,作为一个有吸引力的靶点,如先前已报道 PPAR $\alpha$  的 rs1800206、PPAR $\delta$  的 rs9794 以及 PPAR $\gamma$  的 rs10865710 和 rs4684847 四个与 EH、SBP

和 DBP 显著关联的 SNP<sup>[5]</sup>,以及 GMDR 模型所显示的不同维度的交互作用模型中起协同作用的 SNP,可能沿着相同或不同的途径共同在 EH 的发生过程中发挥作用。

### 参 考 文 献

- [1] Adamo KB, Tesson F. Gene-environment interaction and the metabolic syndrome. *Novartis Found Symp*, 2008, 293: 103-127.
- [2] Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Future Cardiol*, 2010, 6(5): 657-691.
- [3] Leibovitz E, Schiffrin EL. PPAR activation: a new target for the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 50(2): 120-125.
- [4] Cordell HJ, Clayton DG. Genetic association studies. *Lancet*, 2005, 366(9491): 1121-1131.
- [5] Lin Y, Gu SJ, Wu M, et al. Association between peroxisome proliferator-activated receptors gene polymorphism and essential hypertension. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(6): 597-601. (in Chinese) 蔺瑶, 顾淑君, 武鸣, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体的多个单核苷酸多态性与原发性高血压的关联研究. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(6): 597-601.
- [6] Hu XS, Guo ZR, Zhou H, et al. Study on the prevalence of metabolic syndrome among 35-74 year-old in Jiangsu province. *Chin J Epidemiol*, 2006, 27(9): 751-756. (in Chinese) 胡晓抒, 郭志荣, 周慧, 等. 江苏省 35~74 岁人群代谢综合征的流行病学调查. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(9): 751-756.
- [7] Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, et al. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *Clin Exp Hyperten*, 1999, 21(5-6): 1009-1060.
- [8] Finck BN, Chinetti G, Staels B. PPARs/RXR $\alpha$  in cardiovascular physiology and disease. *PPAR Research*, 2008: 173780.
- [9] Semple RK, Chatterjee VKK, O'Rahilly S. PPAR $\gamma$  and human metabolic disease. *J Clin Invest*, 2006, 116(3): 581-589.
- [10] Holzapfel J, Heun R, Lutjohann D, et al. PPAR $\delta$  haplotype influences cholesterol metabolism but is no risk factor of Alzheimer's disease. *Neurosci Letters*, 2006, 408(1): 57-61.
- [11] Yoshida T, Kato K, Fujimaki T, et al. Association of a polymorphism of the apolipoprotein E gene with chronic kidney disease in Japanese individuals with metabolic syndrome. *Genomics*, 2009, 93(3): 221-226.
- [12] Flavell DM, Ireland H, Stephens JW, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  gene variation influences age of onset and progression of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2005, 54: 582-586.
- [13] Luo WS, Guo ZR, Wu M, et al. Association of both peroxisome proliferator-activated receptor, gene-gene interactions and the body mass index. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(7): 641-647. (in Chinese) 骆文书, 郭志荣, 武鸣, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体单核苷酸多态性基因-基因交互作用与体重异常的关系. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(7): 641-647.
- [14] Hosking L, Lumsden S, Lewis K, et al. Detection of genotyping errors by Hardy-Weinberg equilibrium testing. *Eur J Hum Genet*, 2004, 12: 395-399.
- [15] Lou XY, Chen GB, Yan L, et al. A generalized combinatorial approach for detecting gene-by-gene and gene-by-environment interactions with application to nicotine dependence. *Am J Hum Genet*, 2007, 80(6): 1125-1137.
- [16] Chen Q, Tang X, Hu YH. Detecting interaction for quantitative trait by generalized multifactor dimensionality reduction. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31(8): 938-941. (in Chinese) 陈卿, 唐讯, 胡永华. 应用广义多因子降维法分析数量性状的交互作用. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(8): 938-941.
- [17] Moore JH, Williams SM. Epistasis and its implications for personal genetics. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(3): 309-320.
- [18] Fisher RA. The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance. *Trans R Soc Edin*, 1918, 52: 399-433.
- [19] Phillips PC. Epistasis-the essential role of gene interactions in the structure and evolution of genetic systems. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(11): 855-867.

(收稿日期: 2012-10-16)

(本文编辑: 张林东)