

煤矿工人外周血端粒长度和线粒体DNA拷贝数与高血压的关系研究

高媛媛¹ 郭建勇¹ 张真¹ 韩致超¹ 雷立健¹ 孙晨明² 黄建军² 王彤¹

¹山西医科大学公共卫生学院,太原 030001; ²大同煤矿集团有限责任公司总医院 037000

通信作者:雷立健, Email: wwdlijian@sxmu.edu.cn

【摘要】 目的 分析煤矿工人中高血压与外周血端粒长度、线粒体DNA拷贝数(mtDNA-CN)的关系以及端粒长度与mtDNA-CN对高血压的交互作用。方法 2013年7—12月在山西省某煤矿集团开展病例对照调查研究,选取325名健康工人作为对照组,378名高血压工人作为病例组。通过问卷调查收集研究对象的一般人口学特征、生活行为习惯等信息;采用实时定量PCR检测外周血端粒长度、mtDNA-CN水平;运用logistic回归分析高血压与端粒长度、mtDNA-CN及其他因素的关系,采用相加、相乘模型分析端粒长度与mtDNA-CN对高血压的交互作用。结果 病例组工人的平均端粒长度为(1.50±0.55)kb,对照组工人的平均端粒长度为(2.01±0.62)kb,两组间的差异有统计学意义($t=11.68, P<0.001$);相关分析结果显示,在病例组,端粒长度与mtDNA-CN呈正相关($r=0.157, P=0.002$);多因素分析结果显示,端粒长度($OR=4.408, 95\%CI: 3.012 \sim 6.452$)、年龄($OR=0.417, 95\%CI: 0.284 \sim 0.613$)、BMI($OR=1.357, 95\%CI: 1.162 \sim 1.584$)、家庭月收入($OR=0.656, 95\%CI: 0.553 \sim 0.778$)和工龄($OR=1.249, 95\%CI: 1.100 \sim 1.417$)均是高血压的影响因素;且端粒长度与mtDNA-CN对高血压有相乘交互作用($OR=1.267, 95\%CI: 1.094 \sim 1.468$)。结论 端粒长度较短是高血压的危险因素,端粒长度与mtDNA-CN对高血压的相乘交互作用存在,但未发现mtDNA-CN与高血压相关。

【关键词】 高血压;端粒长度;线粒体DNA拷贝数;交互作用

基金项目:国家自然科学基金(81872701);山西省研究生联合培养基地人才培养项目(2016JD24)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20190930-00714

Relationship of telomere length, mitochondrial DNA copy number of peripheral blood with hypertension in coal miners

Gao Yuanyuan¹, Guo Jianyong¹, Zhang Zhen¹, Han Zhichao¹, Lei Lijian¹, Sun Chenming², Huang Jianjun², Wang Tong¹

¹School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²General Hospital of Datong Coal Mine Group, Datong 037000, China

Corresponding author: Lei Lijian, Email: wwdlijian@sxmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the relationship of telomere length, mitochondrial DNA copy number of peripheral blood with hypertension and the interaction between telomere length and mtDNA-CN on hypertension in coal miners. **Methods** A case control study was conducted in a coal mine of Shanxi province from July to December of 2013, in which 325 healthy workers were selected as the control group and 378 workers with hypertension as the case group. The information about general demographic characteristics and life behavior habits of the subjects were collected through questionnaire. Levels of telomere length and mtDNA-CN in peripheral blood were detected by real-time PCR. Unconditional logistic regression was used to examine the association between hypertension and telomere length, mtDNA-CN. The interaction test between telomere length and mtDNA-CN on hypertension was performed by adding the interaction term in the corresponding model. **Results** The mean telomere length of the workers in the case group was (1.50±0.55) kb, and that of the control group was (2.01±0.62) kb, the difference between two groups was significant ($t=11.68, P<0.001$). The correlation analysis showed that telomere length was positively correlated with mtDNA-CN ($r=0.157, P=0.002$) in the case group. Multivariate analysis showed that telomere length

($OR=4.408$, $95\%CI: 3.012-6.452$), age ($OR=0.417$, $95\%CI: 0.284-0.613$), BMI ($OR=1.357$, $95\%CI: 1.162-1.584$), monthly household income level ($OR=0.656$, $95\%CI: 0.553-0.778$) and work duration ($OR=1.249$, $95\%CI: 1.100-1.417$) were influencing factors of hypertension. The multiply interaction between telomere length and mtDNA-CN was significant on hypertension ($OR=1.267$, $95\%CI: 1.094-1.468$).

Conclusions The results suggest shorter telomere length is a risk factor of hypertension. There is a multiply interaction between telomere length and mtDNA-CN on hypertension. However, the association between mtDNA-CN and hypertension was not found.

【Key words】 Hypertension; Telomere length; Mitochondrial DNA copy number; Interaction

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81872701); Shanxi Provincial Foundation For Talent Training in Joint Postgraduate Training Base (2016JD24)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20190930-00714

我国是煤矿大国,煤矿工人的健康问题对于国民经济的发展具有重要意义。已有调查显示,煤矿工人高血压患病率高于全国成年人高血压患病率^[1]。目前认为高血压的发病因素主要是遗传因素和环境因素两类。有研究表明,高血压多为母系遗传,而母系遗传是线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 特有的遗传方式,这个结果提示高血压的发病可能与 mtDNA 有关^[2]。DNA 是唯一存在于细胞器中且相对独立的基因组,可控制和编码部分蛋白质,其在基因组中的个数称为 mtDNA 拷贝数 (mitochondrial DNA copy number, mtDNA-CN), 维持 mtDNA-CN 的稳定对线粒体功能和细胞生长非常重要,其发生改变可能会导致线粒体能量代谢障碍,引发相关疾病,但目前关于 mtDNA-CN 改变与高血压的关系研究尚存在争议,仍需进一步研究。高血压发病机制的另一研究热点是端粒长度的变化^[3]。端粒是真核染色体末端的特殊 DNA-蛋白质复合体,具有维持基因完整性和稳定性的作用,其长度取决于出生时端粒长度和端粒缩短速度,并随细胞分裂而逐渐缩短,当端粒长度缩短至一定长度染色体就会失去其稳定性,细胞不再分裂而进入衰老状态^[4]。而且相关研究表明如肥胖、睡眠不足以及氧化应激等会加速端粒长度的损耗,导致血管内皮细胞衰老和功能障碍,最终可能会引发高血压等疾病^[5]。端粒长度、mtDNA-CN 改变均可能与高血压相关,但目前尚不完全明确;而且相关研究表明,端粒功能异常包括缩短与线粒体生物合成和功能受损以及活性氧水平升高有关^[6],因此本研究探讨高血压与端粒长度、mtDNA-CN 的关系以及端粒长度与 mtDNA-CN 对高血压的交互作用,从而为揭示高血压的发病机制提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:2013 年 7—12 月,在山西省某煤矿集团按照纳入排除标准最终选取 325 名健康工人作

为对照组,378 名高血压工人作为病例组。纳入标准:研究对象年龄均 ≥ 18 岁,在该集团工作 ≥ 1 年。病例组:依据 2010 年《中国高血压防治指南》诊断标准明确调查对象是否为原发性高血压。对照组:无高血压。排除标准:①调查时患有帕金森、肿瘤、肾脏疾病者(影响端粒长度和 mtDNA-CN 疾病);②患有继发性高血压者;③孕妇或信息不全者。参与本次调查的所有研究对象均知晓研究内容及注意事项,并自愿参与调查。本研究通过山西医科大学伦理委员会的批准(批准文号:HX201201)。

2. 研究方法:采用病例对照研究设计。通过面对面问卷调查和现场体检的方式,收集研究对象的一般情况以及生活行为习惯等信息。其中问卷内容包括年龄、性别、家族史、既往史、职业史、吸烟、饮酒等;现场体检包括测量身高、体重和血压, $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$,采集 5 ml 空腹静脉血, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 保存待测。

3. 研究指标及定义:高血压诊断标准:依据 2010 年《中国高血压防治指南》定义,在未使用降压药物的情况下, $SBP \geq 140\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg} = 0.133\text{ kPa}$) 和(或) $DBP \geq 90\text{ mmHg}$ 或既往史中有高血压,或者目前正在使用降压药物。高血压家族史:父母、子女、父母双方有血缘关系的兄弟姐妹及祖父母等几代有亲属关系的人中,一人或多人患有高血压病。吸烟:每天吸烟 1 支以上,连续或累计 6 个月。饮酒:每周饮酒至少 1 次,连续饮酒半年以上。家庭月收入 = 家庭年总收入 / 12。

4. 全血 DNA 提取与端粒长度的测定:DNA 提取选用美国 Omega 公司 SE Blood DNA Kit,具体步骤参照说明书。采用荧光绝对定量 PCR 测定端粒长度,引物序列参照文献[7] [英潍捷基(上海)贸易有限公司合成]。20 μl 反应体系:全血 DNA 20 ng, $2 \times \text{SGExcel FastSYBR Mixture}$ 10 μl [生工生物工程(上海)股份有限公司],目的基因、单拷贝基因正、反向引物各 1 μl (10 $\mu\text{mol/L}$),目的基因

引物: T-F: 5'-CGGTTTGGTTTGGGTTTGGGTTTGGTTTGGGTTTGGGTT-3', T-R: 5'-GGCTTGCCTTACCCTTACCCTTACCCTTACCCTTACCCT-3';单拷贝基因引物: 36B4-F: 5'-CAGCAAGTGGGAA GGTGTAATCC-3', 36B4-R: 5'-CCCATTCTATCA TCAACGGGTACAA-3', ddH₂O加至20 μl。目的基因温度设置: 预变性95 °C 3 min; 变性95 °C 15 s, 退火62.6 °C 20 s, 延伸72 °C 25 s, 40个循环; 单拷贝基因温度设置: 预变性95 °C 3 min; 变性95 °C 15 s, 退火63.2 °C 20 s, 延伸72 °C 30 s, 40个循环; 熔解曲线温度均由60 °C升至95 °C。每个样品做3个复孔, 复孔差异控制在5%以内, 扩增效率在90%~110%, 拟合程度 $R^2 > 0.98$ 。T/S/92表示端粒长度(kb)。

5. mtDNA-CN的检测: 采用荧光相对定量PCR测定mtDNA-CN。引物序列参照文献[8]。20 μl反应体系: 全血DNA 30 ng, 2 × SGExcel FastSYBR Mixture 10 μl [生工生物工程(上海)股份有限公司], 目的基因、参照基因正、反向引物各0.4 μl (10 μmol/L), 目的基因引物: L394 (F): 5'-CACCAGCCTAACCA GATTC-3', H475 (R): 5'-GGTGTATTGATG AGATTAGT-3'; 参照基因引物: HBG (F): 5'-GCTTCTGACACA ACTGTGTTCACTAGC-3', HBG (R): 5'-CACCAACTTCATCCACGTTACCC-3', ddH₂O加至20 μl。预变性95 °C 3 min; 变性95 °C 5 s, 退火/延伸60 °C 20 s, 40个循环; 熔解曲线温度由60 °C升至95 °C。每个样品做3个复孔, 复孔差异控制在5%以内。-ΔCt表示mtDNA-CN。

6. 统计学分析: 采用EpiData 3.0软件建立数据库, 运用双录入方法录入数据。采用SAS 9.4软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用t检验; 计数资料以人数(构成比, %)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用Pearson相关分析端粒长度与mtDNA-CN的关系。logistic回归中采用逐步回归筛选自变量, 分析端粒长度、mtDNA-CN与高血压的关系, 并通过回归模型结合相加、相乘模型分析交互作用, 采用Andersson等^[9]编写的Excel文件进行相关指标的计算。评价相加模型指标包括相对超额危险度(RERI)、交互作用归因比例(API)和交互作用指数(SI),

RERI和API的可信区间包含0及SI的可信区间包含1时, 可认为无相加交互作用; 评价相乘模型包含OR值及其95%CI。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。变量赋值见表1。

结 果

1. 一般情况: 共调查703名工人, 其中对照组有325名健康工人(男性283人, 女性42人), 年龄为(44.87 ± 8.48)岁; 高血压组有378名(男性336人, 女性42人), 年龄为(43.90 ± 8.65)岁。对研究对象的一般情况进行单因素分析。结果显示, 2组工人年龄、性别、吸烟方面差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); BMI、文化程度、家庭月收入、饮酒、高血压家族史在2组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表2。

2. 2组研究对象不同职业因素间以及不同端粒长度、mtDNA-CN水平间构成的比较: 将2组煤矿工人的职业因素以及端粒长度、mtDNA-CN进行分层, 比较两组构成。结果显示, 工龄、工作场所和端粒长度在两组间的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 两组倒班时间和mtDNA-CN比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

3. 端粒长度与mtDNA-CN的相关性分析: 对照组中, 端粒长度与mtDNA-CN尚不存在相关性($r = 0.105, P = 0.058$), 见图1。高血压组, 端粒长度与mtDNA-CN呈正相关($r = 0.157, P = 0.002$), 见图2。

4. 多因素分析: 为了确定端粒长度、mtDNA-CN与高血压之间的关系, 以年龄、性别、BMI、文化程度、家庭月收入、吸烟、饮酒、高血压家族史、工龄、工作场所、倒班作为协变量, 进行非条件logistic回归分析。变量均采用分类变量。分析结果显示, 端

表1 研究变量赋值

变量	赋值说明
Y 因变量	0=对照组, 1=高血压组
X 自变量	
X1 端粒长度	0= ≥ 2.01 , 1= < 2.01 (对照组均数分组)
X2 mtDNA-CN	0= ≥ 6.99 , 1= < 6.99 (对照组均数分组)
X3 年龄组(岁)	0= < 45 , 1= ≥ 45
X4 性别	0=男性, 1=女性
X5 BMI(kg/m ²)	0= < 22.18 , 1=22.18~24.24, 2=24.24~26.59(对照组四分位点分组)
X6 文化程度	0=本科及以上, 1=专科或高中, 2=初中, 3=小学及以下
X7 家庭月收入(元)	0= $< 4\ 000$, 1=4 000~6 000, 2=6 000~8 000, 3=8 000~10 000, 4= $> 10\ 000$
X8 吸烟	0=否, 1=是
X9 饮酒	0=否, 1=是
X10 高血压家族史	0=否, 1=是
X11 工龄(年)	0= ≤ 3 , 1=4~10, 2=11~15, 3=16~20, 4= ≥ 21
X12 工作场所	0=井下一线, 1=井下辅助, 2=地面, 3=机关
X13 倒班时间(年)	0=不倒班, 1= < 10 , 2=10~15, 3= ≥ 20

表2 对照组和高血压组一般情况比较

因素	对照组 (n=325)	高血压组 (n=378)	χ^2 值	P值
年龄组(岁, $\bar{x} \pm s$)	44.87 ± 8.48	43.90 ± 8.65	1.49	0.137
<45	137(42.15)	179(47.35)	1.91	0.167
≥45	188(57.85)	199(52.65)		
性别			0.55	0.460
男	283(87.08)	336(88.89)		
女	42(12.92)	42(11.11)		
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.34 ± 3.12	26.00 ± 3.51	1.26	0.031
<22.18	81(24.92)	46(12.27)	29.68	<0.001
22.18 ~	81(24.92)	76(20.27)		
24.24 ~	82(25.24)	102(27.20)		
≥26.59	81(24.92)	151(40.26)		
文化程度			9.37	0.025
本科及以上	35(10.77)	34(8.99)		
专科或高中	178(54.77)	245(64.81)		
初中	101(31.08)	83(21.96)		
小学及以下	11(3.38)	16(4.24)		
家庭月收入(元)			45.30	<0.001
<4 000	51(15.69)	111(29.37)		
4 000 ~	111(34.15)	167(44.18)		
6 000 ~	105(32.31)	67(17.72)		
8 000 ~	39(12.00)	24(6.35)		
10 000 ~	19(5.85)	9(2.38)		
吸烟			0.10	0.755
是	194(59.69)	230(60.85)		
否	131(40.31)	148(39.15)		
饮酒			9.41	0.002
是	125(38.46)	189(50.00)		
否	200(61.54)	189(50.00)		
高血压家族史			11.80	0.001
是	75(23.08)	132(34.92)		
否	250(76.92)	246(65.08)		

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

表3 对照组和病例组职业因素和端粒长度、mtDNA-CN水平构成情况的比较

因素	对照组 (n=325)	高血压组 (n=378)	χ^2 值	P值
工龄(年)			21.81	<0.001
≤3	33(10.15)	31(8.20)		
4 ~	109(33.54)	81(21.43)		
11 ~	49(15.08)	45(11.90)		
16 ~	33(10.15)	54(14.29)		
≥21	101(31.08)	167(44.18)		
工作场所			10.02	0.018
井下一线	99(30.46)	79(20.90)		
井下辅助	111(34.15)	132(34.92)		
地面	65(20.00)	100(26.46)		
机关	50(15.39)	67(17.72)		
倒班时间(年)			7.60	0.055
不倒班	150(46.15)	213(56.35)		
<10	71(21.85)	62(16.40)		
10 ~	49(15.08)	48(12.70)		
≥20	55(16.92)	55(14.55)		
端粒长度(kb, $\bar{x} \pm s$)	2.01 ± 0.62	1.50 ± 0.55	11.68	<0.001
<2.01	166(51.08)	319(84.39)	90.68	<0.001
≥2.01	159(48.92)	59(15.61)		
mtDNA-CN($\bar{x} \pm s$)	6.99 ± 1.55	6.89 ± 1.79	0.82	0.415
<6.99	160(49.23)	194(51.32)	0.31	0.580
≥6.99	165(50.77)	184(48.68)		

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

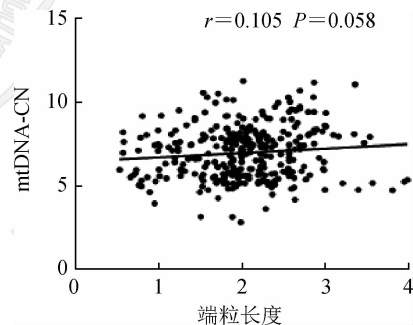


图1 对照组端粒长度与mtDNA-CN的相关性

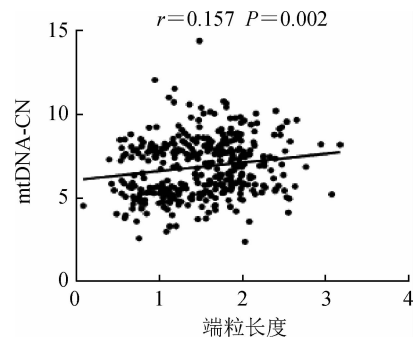


图2 高血压组端粒长度与mtDNA-CN的相关性

粒长度、年龄、BMI、家庭月收入 and 工龄均与高血压有关。端粒长度<2.01 kb水平的工人患高血压风险是端粒长度≥2.01 kb水平工人的4.408倍(95%CI: 3.012 ~ 6.452); BMI较大(OR=1.357, 95%CI: 1.162 ~ 1.584)、工龄较长(OR=1.249, 95%CI: 1.100 ~ 1.417)是高血压的危险因素;年龄较大(OR=0.417, 95%CI: 0.284 ~ 0.613)和家庭月收入高(OR=0.656, 95%CI: 0.553 ~ 0.778)是高血压的保护因素。见表4。

5. 端粒长度与mtDNA-CN对高血压的交互作用:为了验证端粒长度与mtDNA-CN对高血压是否存在交互作用,本研究采用相加和相乘交互作用进行分析。结果显示,调整相关因素后,RERI(95%CI)及API(95%CI)均包括0,SI(95%CI)包括1,提示不存在相加交互作用;但OR=1.267, 95%CI: 1.094 ~ 1.468,说明端粒长度与mtDNA-CN对高血压有相乘交互作用。见表5。

讨论

本研究结果显示,高血压工人的端粒长度比对照组工人短,端粒长度越短,煤矿工人患高血压风险

表 4 高血压影响因素的非条件 logistic 回归分析

变量	β	s_e	Wald χ^2 值	OR 值(95%CI)	P 值
端粒长度	1.483	0.194	58.254	4.408(3.012 ~ 6.452)	<0.001
年龄	-0.874	0.196	19.933	0.417(0.284 ~ 0.613)	<0.001
BMI	0.305	0.079	14.926	1.357(1.162 ~ 1.584)	<0.001
家庭月收入	-0.422	0.087	23.510	0.656(0.553 ~ 0.778)	<0.001
工龄	0.222	0.065	11.831	1.249(1.100 ~ 1.417)	0.001

的可能性就越大,与何彦坤^[10]研究结果一致。国外一项横断面研究也显示,端粒长度越短,高血压的患病率越高^[5]。在我国的一项社区人群的病例对照研究也显示,经年龄调整后的端粒长度越长,患高血压的可能性越低^[11],这些研究均与本研究结果一致。同时近年研究表明,高血压发生、发展过程伴随血管氧化应激^[12]。动物实验研究也表明,当模型小鼠出现高血压后,除了自由基(ROS)产生增加,还出现了端粒长度缩短,这个结果提示端粒缩短及氧化应激在高血压发生中具有重要作用^[13]。此外,氧化应激易损伤富含 G 碱基的端粒序列,且在引起端粒缩短的多种机制中起着重要作用。具体表现为活性氧成分可与端粒序列的 G 碱基结合形成 DNA 氧化应激的生物学标志物 8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-Oxo-7,8-dihydro-2-deoxyguanosine,8-oxodG),而 8-oxodG-DNA 糖基酶可以触发 8-oxodG 结合的双链断裂,且端粒序列因缺乏修复机制,受到损伤后不易修复,因而氧化应激易引起端粒缩短。Framingham 心脏研究也证明经年龄调整后的端粒长度与氧化应激相关指标如尿 8-异构前列腺素(8-epi-prostaglandin F2 α ,8-epi-PGF2 α)呈负相关^[14],均提示端粒长度与氧化应激具有相关性,且氧化应激水平越高,端粒长度越短。线粒体既是细胞能量代谢中心,又是机体发生氧化应激的主要场所。由于 mtDNA 缺乏核 DNA 所具有的组蛋白保护及完备的 DNA 损伤修复机制,长期的氧化应激会影响 mtDNA 复制和转录速率,引起 mtDNA-CN 改变,致使细胞能量代谢障碍,引起细胞

损伤进而衰老。本研究中未见 mtDNA-CN 与高血压的关系,推测由于机体处于初始氧化应激状态,自身发挥代偿,因此未见 mtDNA-CN 发生改变。

衰老是高血压的重要危险因素,而端粒长度和线粒体功能被普遍认为是反映衰老的两个重要方面。有研究表明,在端粒功能障碍小鼠模型中,端粒-p53-过氧化物酶增殖激活受体 γ -共激活剂(peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator, PGC)与端粒功能障碍和线粒体损伤有直接关系^[6]。相关研究还发现当端粒受到 ROS、炎症因子等攻击时,受损的端粒可诱导 p53 表达,抑制转录共激活剂 PGC 的功能,从而造成线粒体功能障碍;除此,端粒损伤还可直接影响线粒体氧化呼吸链相关蛋白基因的转录与表达,导致线粒体功能障碍^[15]。本研究发现,在病例组中,端粒长度与 mtDNA-CN 呈正相关,与 Kim 等^[16]研究结果一致;且端粒长度与 mtDNA-CN 对高血压存在相乘交互作用。Sahin 等^[6]研究显示,端粒不仅影响氧化防御机制,还影响线粒体的功能,相关实验提示,严重端粒功能障碍小鼠的线粒体功能进一步减弱,能量产生减少,出现代谢障碍。在高血压中,由于吸烟、饮酒、肥胖、家族史等多种因素均可引起机体发生氧化应激反应,导致端粒长度缩短和 mtDNA-CN 改变,而且端粒长度缩短也会进一步影响线粒体的功能,因而端粒长度与 mtDNA-CN 的交互作用可能会增加高血压的风险,为揭示高血压的发病机制提供了科学依据。

本研究多因素分析结果显示,BMI 较大和工龄较长是高血压的危险因素,分别与 Zgheib 等^[5]和邱卉等^[1]研究结果一致;年龄大和家庭月收入高是高血压的保护因素。研究表明肥胖会刺激 ROS 的产生,引起端粒长度缩短,最终导致高血压^[5]。而工龄越长,表明接触不良工作环境时间越长,如煤矿工人长期处于狭小黑暗环境、接触如高温、高湿等不良

表 5 端粒长度与 mtDNA-CN 对高血压的交互作用分析

端粒长度	mtDNA-CN		
	分类	病例组/对照组	aOR 值(95%CI) ^a
-	-	31/89	1.000
+	-	153/76	5.780(3.531 ~ 9.460)
-	+	28/70	1.148(0.631 ~ 2.091)
+	+	166/90	5.295(3.268 ~ 8.580)
交互作用			
相加模型		$RERI=0.047(95\%CI:-0.677 \sim 0.770), P>0.05$	
		$API=0.051(95\%CI:-0.753 \sim 0.856), P>0.05$	
		$SI=0.660(95\%CI:0.004 \sim 106.410), P>0.05$	
相乘模型		$OR=1.267(95\%CI:1.094 \sim 1.468), P<0.05$	

注:^a调整年龄、性别、BMI、文化程度、家庭月收入、吸烟、饮酒、高血压家族史、工龄等变量;“-”表示赋值为 0,“+”表示赋值为 1; RERI:相对超额危险度; API:交互作用归因比例; SI:交互作用指数

因素,均可使机体发生应激反应,产生大量炎性因子,加速高血压的发生发展。本研究结果显示该人群中年龄较小者患高血压的风险较大,这与刘颖等^[17]的研究结果一致,分析原因可能是本研究对象为煤矿工人,多为男性,且平均年龄<45岁,尚属于中青年阶段,多存在吸烟、饮食不规律等不良习惯,都与高血压的发生发展有关。本研究还发现家庭月收入高对高血压呈保护作用,与Kaplan等^[18]研究结果一致,可能原因是这部分人群接触知识范围广泛,有较强的健康养生意识,保持良好的生活习惯,拥有较好的医疗资源,因而减少了患高血压的风险。

本研究存在局限性:①因采用病例对照研究设计,不能明确端粒长度、mtDNA-CN与高血压的因果关系;②本研究未对研究对象的氧化应激水平进行检测,在机制方面仅基于已有研究结果进行探讨;③研究对象为煤矿工人,研究结果外推可能受到一定的影响。

综上所述,端粒长度与高血压具有一定的关系,端粒长度与mtDNA-CN对高血压存在相乘交互作用,但因果关系尚需进一步研究明确。肥胖、工龄长会增加患高血压的风险,提示煤矿工人应当定期进行健康体检、改正不良生活行为习惯,降低高血压风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 邱卉,范红敏,秦天榜,等.职业因素与煤矿工人高血压前期和高血压的关系研究[J].工业卫生与职业病,2013,39(5):288-292. DOI:CNKI:SUN:GYWZ.0.2013-05-009.
Qiu H, Fan HM, Qing TB, et al. Study on correlation of occupational factors between prehypertension and hypertension in coal miners[J]. Ind Health Occup Dis, 2013, 39(5): 288-292. DOI:CNKI:SUN:GYWZ.0.2013-05-009.
- [2] Liu YQ, Li Y, Wang X, et al. Mitochondrial tRNA mutations in Chinese hypertensive individuals[J]. Mitochondrion, 2016, 28: 1-7. DOI:10.1016/j.mito.2016.02.007.
- [3] Morgan RG. Telomere dysfunction: Role in arterial aging and hypertension[M]. The University of Utah; ProQuest Dissertations Publishing, 2013.
- [4] Ma LN, Li Y, Wang JY. Telomeres and essential hypertension[J]. Clin Biochem, 2015, 48(16/17): 1195-1199. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2015.07.013.
- [5] Zgheib NK, Sleiman F, Nasreddine L, et al. Short telomere length is associated with aging, central obesity, poor sleep and hypertension in lebanese individuals[J]. Aging Dis, 2018, 9(1): 77-89. DOI:10.14336/AD.2017.0310.
- [6] Sahin E, Colla S, Liesa M, et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise[J]. Nature, 2011, 475(7355):254. DOI:10.1038/nature10223.
- [7] O' Callaghan NJ, Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length[J]. Biol Proced Online, 2011, 13:3. DOI:10.1186/1480-9222-13-3.
- [8] Ying H, Tang JS, Li ZC, et al. Leukocyte mitochondrial DNA copy number in blood is not associated with major depressive disorder in young adults[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96869. DOI:10.1371/journal.pone.0096869.
- [9] Andersson T, Alfredsson L, Källberg H, et al. Calculating Measures of Biological Interaction[J]. Eur J Epidemiol, 2005, 20(7):575-579. DOI:10.1007/s10654-005-7835-x.
- [10] 何彦坤.同煤职工外周血白细胞染色体相对端粒长度与高血压相关性研究[D].太原:山西医科大学,2017.
He YK. The association between relative telomere length of peripheral blood cell and hypertension in coal workers[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2017.
- [11] Lian FZ, Wang JQ, Huang XH, et al. Effect of vegetable consumption on the association between peripheral leucocyte telomere length and hypertension: A case-control study[J]. BMJ Open, 2015, 5(11): e009305. DOI:10.1136/bmjopen-2015-009305.
- [12] Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress?[J]. Metabolism, 1995, 44(3): 363-368. DOI:10.1016/0026-0495(95)90167-1.
- [13] Pérez-Rivero G, Ruiz-Torres MP, Rivas-elena JV, et al. Mice deficient in telomerase activity develop hypertension because of an excess of endothelin production[J]. Circulation, 2006, 114(4):309-317. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.611111.
- [14] Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study[J]. Aging Cell, 2006, 5(4):325-330. DOI:10.1111/j.1474-9726.2006.00224.x.
- [15] Sharma NK, Reyes A, Green P, et al. Human telomerase acts as a hTR-independent reverse transcriptase in mitochondria[J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(2): 712-725. DOI:10.1093/nar/gkr758.
- [16] Kim JH, Kim HK, Ko JH, et al. The relationship between leukocyte mitochondrial DNA copy number and telomere length in community-dwelling elderly women[J]. PLoS One, 2013, 8(6):e67227. DOI:10.1371/journal.pone.0067227.
- [17] 刘颖,诸国华,刘颜,等.性别和年龄对初诊1级原发性高血压患者实验室指标的影响研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(12):1282-1285. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2018.12.013.
Liu Y, Zhu GH, Liu Y, et al. Effect of gender and age on laboratory parameters in stage 1 primary hypertension patients[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2018, 20(12): 1282-1285. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2018.12.013.
- [18] Kaplan MS, Huguot N, Feeny DH, et al. Self-reported hypertension prevalence and income among older adults in Canada and the United States[J]. Soc Sci Med, 2010, 70(6): 844-849. DOI:10.1016/j.socscimed.2009.11.019.

(收稿日期:2019-09-30)

(本文编辑:万玉立)