

## · 实验室研究 ·

## 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

蔺瑶 顾淑君 武鸣 陈秋 周正元 俞浩 张丽君 骆文书 郭志荣

**【摘要】目的** 探讨过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) $\alpha/\delta/\gamma$  10 个单核苷酸多态性(SNP)位点与原发性高血压(EH)的关联。**方法** 采用单纯随机抽样方法抽取“江苏省多代谢异常和代谢综合征综合防治研究(PMMJS)”队列人群中的 820 名研究对象,对其基线血样本的 DNA 进行 PPAR $\alpha/\delta/\gamma$  10 个 SNP 位点(PPAR $\alpha$ : rs135539、rs1800206、rs4253778; PPAR $\delta$ : rs2016520、rs9794 及 PPAR $\gamma$ : rs10865710、rs1805192、rs4684847、rs709158、rs3856806)多态性检测。利用 $\chi^2$ 检验确定人群是否符合 H-W 遗传平衡定律,应用 SHEsis 软件对各位点进行连锁平衡检验,用 logistic 回归模型分析 SNP 与 EH 的关联。**结果** rs1800206、rs9794、rs10865710 和 rs4684847 四个 SNP 位点在高血压和正常血压组间、高 SBP 和正常 SBP 组间及高 DBP 和正常 DBP 组间的分布差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。调整性别、年龄、体重指数、空腹血糖、高密度脂蛋白胆固醇和高脂饮食后,与野生型基因携带人群相比,rs1800206 位点 V 等位基因携带人群发生高血压、高 SBP 及高 DBP 的 OR 值(95%CI)分别为 0.60(0.41 ~ 0.89)、0.57(0.37 ~ 0.88)和 0.61(0.39 ~ 0.96);rs9794 位点 G 等位基因携带人群发生高血压、高 SBP 及高 DBP 的 OR 值(95%CI)分别为 0.63(0.46 ~ 0.87)、0.51(0.36 ~ 0.73)和 0.68(0.47 ~ 1.01);rs10865710 位点 G 等位基因携带人群发生高血压、高 SBP 及高 DBP 的 OR 值(95%CI)分别为 1.62(1.19 ~ 2.20)、1.59(1.14 ~ 2.22)和 1.53(1.07 ~ 2.18);rs4684847 位点 T 等位基因携带人群发生高血压、高 SBP 及高 DBP 的 OR 值(95%CI)分别为 1.42(1.04 ~ 1.94)、1.38(1.03 ~ 1.92)和 1.37(1.00 ~ 1.88)。**结论** PPAR $\alpha$  的 rs1800206、PPAR $\delta$  的 rs9794 及 PPAR $\gamma$  的 rs10865710 和 rs4684847 四个 SNP 不同程度地影响高血压、高 DBP 及高 SBP 的发生。

**【关键词】** 过氧化物酶体增殖物激活受体;单核苷酸多态性;原发性高血压

**Association between peroxisome proliferator-activated receptors gene polymorphism and essential hypertension** LIN Yao<sup>1</sup>, GU Shu-jun<sup>1</sup>, WU Ming<sup>2</sup>, CHEN Qiu<sup>3</sup>, ZHOU Zheng-yuan<sup>1</sup>, YU Hao<sup>2</sup>, ZHANG Li-jun<sup>1</sup>, LUO Wen-shu<sup>1</sup>, GUO Zhi-rong<sup>1</sup>. 1 Department of Public Health, Soochow University, Suzhou 215123, China; 2 Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention; 3 Department of Radioactive Medicine and Protection, Soochow University; 4 Changshu Center for Disease Control and Prevention, Jiangsu Province  
Corresponding authors: GUO Zhi-rong, Email: guozhirong28@163.com; WU Ming, Email: jswuming@vip.sina.com

This work was supported by a grant from the Scientific Research Fund of National Ministry of Health of China (No. WKJ 2004-2-014).

**【Abstract】Objective** To investigate the association between ten single nucleotide polymorphism (SNP) in the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\alpha/\delta/\gamma$  and essential hypertension (EH). **Methods** Participants were recruited within the framework of a cohort populations survey from the PMMJS (Prevention of Multiple Metabolic Disorders and MS in Jiangsu Province) which was conducted in the urban community of Jiangsu province from 1999 to 2007. Eight hundred and twenty subjects (551 non-hypertensive subjects, 269 hypertensive subjects) were randomly selected but were not related to each other. Ten SNP (rs135539, rs1800206, rs4253778 of PPAR $\alpha$ ; rs2016520, rs9794 of PPAR $\delta$ ; rs10865710, rs1805192, rs4684847, rs709158 and rs3856806 of PPAR $\gamma$ ) were selected from the HapMap database.  $\chi^2$  test was used to determine whether the whole population was in H-W genetic equilibrium. SHEsis software was used to examine the relations of SNP and linkage

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.06.012

基金项目:卫生部科学研究基金资助项目(WKJ2004-2-014)

作者单位:215123 苏州大学公共卫生学院(蔺瑶、顾淑君、张丽君、骆文书、郭志荣);江苏省疾病预防控制中心(武鸣、俞浩);苏州大学放射生物学教研室(陈秋);江苏省常熟市疾病预防控制中心(周正元)

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

equilibrium. Logistic regression model was used to examine the association between ten SNP in the PPAR and EH. **Results** Difference on the distribution of four SNP genotypes including rs1800206, rs9794, rs10865710 and rs4684847 between high blood pressure and non-high blood pressure group, high systolic blood pressure (SBP) and normal SBP group, high diastolic blood pressure (DBP) and normal DBP group was significant ( $P < 0.05$ ). After adjusting factors as age, sex, body mass index, fasting plasma glucose, high density lipoprotein cholesterol-C, high-fat diet and compared with wild-type gene carriers, the OR (95% CI) of objects with rs1800206 V allele appeared in high blood pressure, high SBP and high DBP were 0.60 (0.41–0.89), 0.57 (0.37–0.88) and 0.61 (0.39–0.96), respectively. The OR (95% CI) of objects with G allele of rs9794 were 0.63 (0.46–0.87), 0.51 (0.36–0.73) and 0.68 (0.47–1.01). The OR (95% CI) of objects with G allele of rs10865710 were 1.62 (1.19–2.20), 1.59 (1.14–2.22) and 1.53 (1.07–2.18), respectively. While the OR (95% CI) of objects with rs4684847 T allele were 1.42 (1.04–1.94), 1.38 (1.03–1.92) and 1.37 (1.00–1.88), respectively. **Conclusion** The four SNPs including rs1800206 of PPAR $\alpha$ , rs9794 of PPAR $\delta$  and rs4684847, rs10865710 of PPAR $\gamma$  influenced high blood pressure, high SBP and high DBP to different degrees.

**【Key words】** Peroxisome proliferator-activated receptors; Single nucleotide polymorphism; Essential hypertension

原发性高血压(EH)不仅受环境因素的影响,也受多基因遗传的控制,大量遗传学研究表明 30%~40% 的血压变化是由基因引起的<sup>[1]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)是配体激活的转录因子核受体超家族成员,有 $\alpha$ 、 $\delta$ (又称 $\beta$ )、 $\gamma$ 三种亚型。PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ 可调节与葡萄糖、脂肪酸和脂蛋白代谢相关基因的表达,影响能量平衡、细胞增殖和分化,引起炎症和动脉粥样硬化等<sup>[2]</sup>。PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ 在生理学、药理学和分子功能上的相似性和多样性提示这三种亚型可能具有同样的血压调节作用。本研究选取 PPAR $\alpha$ 的 rs135539、rs1800206、rs4253778, PPAR $\delta$ 的 rs2016520、rs9794 及 PPAR $\gamma$ 的 rs10865710、rs1805192、rs4684847、rs709158、rs3856806 的 SNP 位点,探索其多态性与 EH 的关联。

### 对象与方法

1. 研究对象:来自“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<sup>[3]</sup>。2009 年 10 月对随访得到 4083 名对象,排除基线时存在心血管疾病( $n=36$ ),糖尿病( $n=289$ ),体重指数(BMI) $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ ( $n=27$ )的基础上,采用单纯随机抽样方法(抽样过程中如遇 $\geq 2$ 个对象之间有血缘关系,则按 ID 号上下延伸选取对象)抽取 820 名研究对象(男性 270 名,女性 550 名),对其基线血样本提取的 DNA 进行 PPAR 多态性检测,研究中涉及的各项临床和生化指标以及人口统计学和环境危险因素均来源于基线数据,各项指标在抽取的研究对象与未被抽取的研究对象间差异均无统计学意义。EH 诊断以随访时所测得的血压值为依据。PMMJS 基线调查和队列随访时均获得所有调查对象知情同意。

2. 问卷、体格检查和实验室检测:基线和随访调查均填写饮食和体力活动问卷,并采集空腹 8 h 静脉

血(用于检测和建立细胞库)。基线调查内容:主要疾病史、疾病家族史、吸烟、饮酒情况。人体测量:身高、体重、腰围、臀围。实验室检测:基线和随访对象空腹血糖(FPG)(葡萄糖氧化酶法)、甘油三酯(TG)(GPO-PAP 法)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)(磷钨酸沉淀法)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)(化学选择抑制法)。

血压测量采用汞柱式标准袖带血压计,取坐位根据 Korotkoff 第 1 音和第 5 音判断右上臂收缩压(SBP)与舒张压(DBP),取 3 次测定的平均值为检测的血压。每次测量时均询问对象是否为了降压而服用降压药物。以随访时所测得的血压值为依据判定 EH。高血压诊断标准<sup>[4]</sup>:SBP $\geq 140 \text{ mm Hg}$ 或 DBP $\geq 90 \text{ mm Hg}$ ( $1 \text{ mm Hg}=0.133 \text{ kPa}$ )或服用降压药物。结合体格检查、生化指标及影像学检查排除继发性高血压。

3. SNP 的选择、DNA 提取和基因多态性检测: SNP 的选择依据:①最小等位基因频率(MAF) $\geq 5\%$ ;②与多代谢异常有关联的 PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ 的 SNP<sup>[5-9]</sup>;③所选 SNP 位于基因片段功能区或可能改变功能的区域(如 rs2016520 位于 PPAR $\delta$  5' 端非翻译区的重要靶基因调控区域;rs10865710 位于 PPAR $\gamma$ 3 启动子区域)。DNA 提取:采用德国 Qiagen 公司试剂盒。DNA 质量用琼脂糖凝胶电泳法检测,浓度用分光光度法测定。基因多态性检测:采用 2 种方法对 rs135539、rs4253778、rs1800206、rs2016520、rs9794、rs10865710、rs1805192、rs709158、rs3856806、rs4684847 的 SNP 进行检测,其中 rs4253778 位点采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP),其余 9 个位点采用 TaqMan 荧光探针法。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'。以 ABI Prism7000 软件 Allelic Discrimination 程序进行基因分型。

4. 统计学分析: 计量资料属于正态分布的以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较采用 *t* 检验; 偏态分布资料的采用中位数(*M*)与四分位数间距表示, 组间比较采用 Wilcoxon 检验; 计数资料计算率并采用  $\chi^2$  检验进行比较。等位基因和基因型频率采用直接计数法统计,  $\chi^2$  检验确定全人群是否符合 H-W 遗传平衡定律, 当  $P > 0.05$  时表明所选样本符合遗传平衡定律<sup>[10]</sup>。应用 SHEsis (<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。运用 logistic 回归模型分析计算 OR 值和 95% 置信区间 (CI); 调整可能的混杂因素如性别、年龄、BMI、FPG、HDL-C 和高脂饮食。

### 结 果

1. 一般情况及临床特征: 共获得研究对象 820 名(男性 270 名, 女性 550 名), 平均年龄(50.05 ± 9.41)岁。年龄、经济收入、高脂饮食、FPG 和 TC 水平在男女性之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。文化程度、现吸烟率为女性低于男性; 低纤维饮食、HDL-C 水平为女性显著高于男性( $P < 0.05$ )。两组职业体力活动分布差异有统计学意义( $P < 0.001$ ), 见表 1。

2. PPAR $\alpha/\delta/\gamma$  10 个 SNP 位点等位基因频数: rs1800206 及 rs10865710 位点的基因型在高血压和正常血压组间、高 SBP 和正常 SBP 组间及高 DBP 和正常 DBP 组间分布差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。rs9794 及 rs4684847 位点的基因型在高血压和正常血压组间、高 SBP 和正常 SBP 组间分布差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其余位点的基因型在高血压和正常血压组间、高 SBP 和正常 SBP 组间及高 DBP 和正常 DBP 组间分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 2。

3. PPAR 10 个 SNP 与高血压、高 SBP 及高 DBP 的关联分析: rs1800206、rs9794、rs10865710 及 rs4684847 四个 SNP 基因型与高血压、高 SBP 及高 DBP 均有统计学关

联( $P < 0.05$ )。调整性别、年龄、BMI、FPG、HDL-C 和高脂饮食后, 与野生型基因携带人群相比, rs1800206 位点 V 等位基因携带人群发生高血压、高 SBP、高 DBP 的 OR 值(95% CI)分别为 0.60(0.41 ~ 0.89)、0.57(0.37 ~ 0.88)、0.61(0.39 ~ 0.96); rs9794 位点 G 等位基因携带人群发生高血压、高 SBP、高 DBP 的 OR 值(95% CI)分别为 0.63(0.46 ~ 0.87)、0.51(0.36 ~ 0.73)、0.68(0.47 ~ 1.01); rs10865710 位点 G 等位基因携带人群发生高血压、高 SBP、高 DBP 的 OR 值(95% CI)分别为 1.62(1.19 ~ 2.20)、1.59(1.14 ~ 2.22)、1.53(1.07 ~ 2.18); rs4684847 位点 T 等位基因携带人群发生高血压、高 SBP、高 DBP 的 OR 值(95% CI)分别为 1.42(1.04 ~ 1.94)、1.38(1.03 ~ 1.92)、1.37(1.00 ~ 1.88)。未发现其余 SNP 与高血压、高 SBP 和高 DBP 存在统计学关联, 见表 3。

### 讨 论

有研究表明 PPAR $\gamma$  的激活可以降低高血压患者的血压水平<sup>[11-17]</sup>。本研究结果显示 PPAR $\alpha$  的 rs1800206、PPAR $\delta$  的 rs9794 及 PPAR $\gamma$  的 rs10865710 和 rs4684847 与高血压有显著关联。Flavell 等<sup>[18]</sup>发现 PPAR $\alpha$  第 5 号外显子的 696 碱基有 C/G 变异, 该变异导致第 162 位氨基酸由亮氨酸变为缬氨酸, 即 rs1800206 多态性。Fruchart<sup>[19]</sup>研究发现在高加索人

表 1 820 名研究对象基线及临床特征比较

变量	全人群 (n=820)	男性 (n=270)	女性 (n=550)	统计 检验值	P 值
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	50.05 ± 9.41	50.70 ± 9.74	49.73 ± 9.23	1.395 <sup>a</sup>	0.164
文化程度				114.532 <sup>b</sup>	< 0.001
文盲	287(35.0)	37(13.7)	250(45.5)		
小学	255(31.1)	87(32.2)	168(30.5)		
中学及以上	278(33.9)	146(54.1)	132(24.0)		
经济收入(元)				5.148 <sup>c</sup>	0.161
< 6000	564(68.8)	178(65.9)	286(70.2)		
6000 ~	213(26.0)	74(26.3)	95(25.8)		
≥ 15 000	43(5.2)	21(7.8)	23(4.0)		
现吸烟	199(24.3)	168(62.2)	31(5.6)	334.292 <sup>d</sup>	< 0.001
高脂饮食	235(28.7)	75(27.8)	160(29.1)	0.153 <sup>a</sup>	0.696
低纤维饮食	59(7.2)	11(4.1)	48(8.7)	5.872 <sup>c</sup>	0.015
职业体力活动				71.497 <sup>d</sup>	< 0.001
全脑力	53(6.5)	38(14.1)	15(2.7)		
主要脑力	100(12.2)	55(20.4)	45(8.2)		
主要体力	407(49.6)	102(37.8)	305(55.5)		
全体力	260(31.7)	75(27.8)	185(33.6)		
FPG( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	5.01 ± 0.75	5.02 ± 0.77	5.01 ± 0.74	0.245 <sup>a</sup>	0.807
TG(mmol/L)	1.27(1.01 ~ 1.62)	1.27(1.03 ~ 1.81)	1.27(1.00 ~ 1.56)	3.700 <sup>d</sup>	< 0.001
TC( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	4.90 ± 1.12	5.00 ± 1.14	4.86 ± 1.10	1.751 <sup>c</sup>	0.080
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.29 ± 0.30	1.24 ± 0.33	1.31 ± 0.27	2.983 <sup>c</sup>	0.003

注:<sup>a</sup>为 *t* 值; <sup>b</sup>为  $\chi^2$  值; 除<sup>c</sup>为 *M*(四分位数)外, 其余括号外数据为人数, 括号内数据为百分比(%); <sup>d</sup>为 *U* 值

表 2 PPAR 基因 10 个 SNP 在不同血压人群中的基因型频数和 MAF

SNP	等位基因 (11/12/22)	频数(MAF, %)								
		高血压 (n=269)	正常血压 (n=551)	P 值	高 SBP (n=211)	正常 SBP (n=609)	P 值	高 DBP (n=171)	正常 DBP (n=649)	P 值
<b>PPAR<math>\alpha</math></b>										
rs135539	AA/AC/CC	172/76/21(21.9)	312/203/36(25.1)	0.123	133/63/15(22.0)	351/216/42(24.6)	0.327	105/53/14(23.5)	379/226/43(24.1)	0.535
rs4253778	GG/GC/CC	199/60/10(14.9)	416/123/12(13.3)	0.438	160/46/5(14.2)	455/137/17(14.4)	0.921	126/39/6(14.9)	489/144/16(13.6)	0.746
rs1800206	LL/LV/VV	225/41/3(12.0)	397/150/4(13.0)	<0.001	179/30/2(8.1)	443/161/5(14.0)	0.001	143/25/3(11.6)	479/166/4(13.6)	0.005
<b>PPAR<math>\delta</math></b>										
rs9794	CC/CG/GG	181/79/9(22.0)	317/203/31(22.2)	0.021	150/55/6(15.9)	348/227/34(24.2)	0.001	385/230/34(22.0)	113/52/6(22.2)	0.241
rs2016520	TT/TC/CC	139/110/20(29.2)	249/256/46(32.2)	0.218	109/88/14(27.5)	279/278/52(31.4)	0.304	90/67/14(28.5)	298/299/52(32.7)	0.255
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>										
rs10865710	CC/CG/GG	99/131/39(34.7)	268/234/49(30.3)	0.002	77/103/31(39.1)	290/262/57(30.9)	0.008	62/85/24(33.7)	305/280/64(32.1)	0.03
rs3856806	CC/CT/TT	140/108/21(29.0)	278/218/55(29.3)	0.598	110/85/16(27.7)	308/241/60(29.6)	0.617	82/74/15(28.7)	336/252/61(29.7)	0.572
rs709158	AA/AG/GG	143/100/26(29.7)	267/234/50(29.5)	0.348	295/261/53(28.2)	115/73/23(30.1)	0.101	92/65/14(29.8)	318/269/62(29.4)	0.525
rs1805192	PP/PA/AA	166/90/16(22.4)	293/205/50(23.1)	0.075	131/66/13(21.9)	328/229/53(27.4)	0.086	108/59/8(21.4)	351/236/58(27.3)	0.083
rs4684847	CC/CT/TT	154/100/15(21.7)	365/157/29(20.0)	0.035	120/81/10(23.9)	399/176/34(20.0)	0.038	99/160/12(21.5)	420/197/32(20.4)	0.216

注:MAF 计算公式:(等位基因 22 频数 $\times 2 + 12$ )/2n;对所有基因位点进行 H-W 平衡检验,结果表明,10 个 SNP 位点各基因型频数的实际值与期望值差异无统计学意义( $P > 0.05$ );对 10 个 SNP 位点之间进行连锁平衡检验,结果表明,任意两位点之间的  $D'$  值均  $< 0.75$ ,不存在强烈的连锁不平衡状态

表 3 PPAR 基因 10 个 SNP 基因型频数与高血压、高 SBP 及高 DBP 的 logistic 关联分析

SNP	等位基因	正常血压	高血压	OR 值(95%CI)*	正常 SBP	高 SBP	OR 值(95%CI)*	正常 DBP	高 DBP	OR 值(95%CI)*
<b>PPAR<math>\alpha</math></b>										
rs135539	AA	312	172	1	351	133	1	379	105	1
	AC+CC	239	197	0.81(0.60~1.11)	258	78	0.90(0.64~1.25)	270	66	0.98(0.69~1.39)
rs1800206	LL	397	225	1	443	179	1	479	143	1
	LV+VV	154	44	0.60(0.41~0.89)	166	42	0.57(0.37~0.88)	170	28	0.61(0.39~0.96)
rs4253778	GG	416	199	1	455	160	1	489	126	1
	GC+CC	135	70	1.04(0.74~1.47)	154	61	0.89(0.61~1.30)	160	45	1.05(0.71~1.56)
<b>PPAR<math>\delta</math></b>										
rs2016520	TT	249	139	1	279	109	1	298	90	1
	TC+CC	302	121	0.74(0.55~1.00)	330	102	0.73(0.53~1.01)	351	81	0.74(0.53~1.05)
rs9794	CC	317	181	1	348	150	1	385	113	1
	CG+GG	234	88	0.63(0.46~0.87)	261	61	0.51(0.36~0.73)	264	58	0.68(0.47~1.01)
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>										
rs10865710	CC	268	99	1	290	77	1	305	62	1
	CG+GG	283	170	1.62(1.19~2.20)	319	134	1.59(1.14~2.22)	344	109	1.53(1.07~2.18)
rs1805192	PP	293	166	1	328	131	1	351	108	1
	PA+AA	258	103	0.75(0.55~1.02)	281	80	0.75(0.54~1.05)	298	63	0.70(0.49~1.00)
rs4684847	CC	365	154	1	399	120	1	420	99	1
	CT+TT	186	115	1.42(1.04~1.94)	210	91	1.38(1.03~1.92)	229	72	1.37(1.00~1.88)
rs709158	AA	267	143	1	295	115	1	318	92	1
	AG+GG	284	126	0.82(0.60~1.11)	314	96	0.76(0.55~1.06)	331	79	0.80(0.57~1.14)
rs3856806	CC	278	140	1	308	110	1	336	82	1
	CT+TT	273	129	1.01(0.74~1.37)	301	103	1.01(0.73~1.40)	313	89	1.27(0.90~1.80)

注:\*调整性别、年龄、BMI、FPG、HDL-C 和高脂肪饮食

群中 V162 型较 L162 型 HDL-C 高 10%、TC 高 9%、载脂蛋白 A1 高 15%。Tai 等<sup>[20]</sup>的报道显示 rs1800206 多态性与心血管疾病发生关联;本研究结果显示,与野生型基因携带人群相比,rs1800206 位点 V 等位基因携带人群发生高血压的风险较小。rs9794 位于 PPAR $\delta$  的第 9 号外显子,Holzappel 等<sup>[21]</sup>研究发现 rs9794 的遗传变异与胆固醇代谢产物水平升高有关,本研究结果显示 rs9794 位点 G 等位基因携带人群与野生型等位基因携带人群相比,高血压发生风险较小。rs10865710 位于 PPAR $\gamma$ 3 的启动子区域,

Seber 等<sup>[22]</sup>报道结果显示 rs10865710 G 等位基因可增加血浆载脂蛋白 B 和 LDL-C 水平,Oliver 等<sup>[23]</sup>报道 G 等位基因携带人群 BMI、LDL-C、TC 均显著增加。本研究结果中 rs10865710 G 等位基因携带人群发生高血压的风险较大。rs4684847 也位于 PPAR $\gamma$ ,Gallicchio 等<sup>[24]</sup>研究发现其多态性在调整年龄后,rs4684847 与基线体重及基线血压有统计学意义,本研究结果显示与野生型等位基因携带人群相比,T 等位基因携带人群发生高血压的风险较大。值得一提的是,本研究除了高血压外,以 SBP( $\geq 140$  mm Hg; <

140 mm Hg)、DBP( $\geq 90$  mm Hg;  $< 90$  mm Hg)划分,在调整性别、年龄、BMI、FPG、HDL-C和高脂饮食后,上述四个SNP均显示与高血压、高SBP和高DBP关联。

本研究的意义在于:首先,本研究发现即使是同一亚型,不同SNP功能也可能不同。如PPAR $\gamma$ 的rs10865710和rs4684847与高血压、高SBP和高DBP有关联,另一些SNP位点则与之无关。目前PPAR $\alpha$ 激活已被证明对心血管疾病预防有益<sup>[14]</sup>,但有关PPAR $\alpha$ 激活剂影响心血管疾病的发病率和死亡率的证据却不明确,推测可能与PPAR $\alpha$ 不同的SNP被激活有关。其次,本研究发现调整性别、年龄、BMI、FPG、HDL-C和高脂饮食后,无论是高血压,还是高DBP、高SBP,PPAR $\alpha$ 的rs1800206、PPAR $\delta$ 的rs9794及PPAR $\gamma$ 的rs10865710和rs4684847四个SNP均与其有显著关联,这是共同调节血压的生理学机制的作用,以显示关联的稳定。第三,本研究结果可能为制备治疗高血压的PPAR激动剂提供新思路。目前有很多研究所和制药公司研究PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ 激动剂,大都是在动物模型中探索不同的化学结构激活PPAR某个或某两个亚型时的药理作用,很少考虑激活PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ 单个SNP或同时激活多个SNP时的作用。de Ciuceis等<sup>[25]</sup>发现低剂量的PPAR $\alpha$ 和PPAR $\gamma$ 激动剂一起用于血管紧张素II注入的老鼠模型中,能减缓高血压的发展,纠正血管结构异常,改善内皮功能氧化应激和血管炎症。但是,PPAR $\alpha/\gamma$ 双重激动剂之一的muraglitazar效果却并不理想<sup>[26]</sup>,部分原因可能是没有考虑到不同亚型的不同SNP功能。本研究也存在一些局限性。首先,本研究人群是中国汉族,其结果可能无法推广到其他国家的人群。其次,PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ 有很多个SNP,本研究仅研究了其中的10个,在今后的工作中应进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] Tanira MOM, Al Balushi KA. Genetic variations related to hypertension: a review. *J Human Hypertension*, 2005, 19(1): 7-19.
- [2] Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Future Cardiol*, 2010, 6(5): 657-691.
- [3] Hu XS, Guo ZR, Zhou H, et al. Study on the prevalence of metabolic syndrome among 35-74 year-olds in Jiangsu province. *Chin J Epidemiol*, 2006, 27(9): 751-756. (in Chinese)
- [4] 胡晓抒, 郭志荣, 周惠, 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.
- [5] Guidelines Subcommittee. 1999 WHO International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*, 1999, 17: 151-183.
- [6] Finck BN, Chinetti G, Staels B. PPARs/RXRs in cardiovascular physiology and disease. *PPAR Res*, 2008: 173780.
- [7] Semple RK, Chatterjee VKK, O'Rahilly S. PPAR $\gamma$  and human metabolic disease. *J Clin Invest*, 2006, 116(3): 581-589.
- [8] Holzapfel J, Heun R, Lütjohann 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.
- [9] Yoshida T, Kato K, Fulimaki 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.
- [10] Eynon N, Alves AJ, Chen YM, et al. PPARA intron 1 A/C polymorphism and elite athlete status. *European J Sport Sci*, 2011, 11: 177-181.
- [11] Wigginton JE, Cutler DJ, Abecasis GR. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am J Hum Genet*, 2005, 76(5): 887-893.
- [12] Robinson E, Grieve DJ. Significance of peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system in health and disease. *Pharmacol Ther*, 2009, 122(3): 246-263.
- [13] Jonkers IJ, de Man FH, van der Laarse A, et al. Bezafibrate reduces heart rate and blood pressure in patients with hypertriglyceridemia. *J Hypertens*, 2001, 19: 749-755.
- [14] Wang TD, Chen WJ, Lin JW, et al. Effects of rosiglitazone on endothelial function, creatinine protein, and components of the metabolic syndrome in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 2004, 93(3): 362-365.
- [15] Benkirane K, Viel EC, Amiri F, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  regulates angiotensin II-stimulated phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase in blood vessels in vivo. *Hypertension*, 2006, 47: 102-108.
- [16] Nakamura T, Matsuda T, Kawagoe Y, et al. Effect of pioglitazone on carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetic nephropathy patients. *Metabolism*, 2004, 53(10): 1382-1386.
- [17] Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, et al. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2002, 106(6): 679-684.
- [18] Bishop-Bailey D, Bystrom J. Emerging roles of peroxisome proliferator-activated receptor- $\beta/\delta$  in inflammation. *Pharmacol Ther*, 2009, 124(2): 141-150.
- [19] Flavell DM, Pineda Torra I, Jamshidi Y, et al. Variation in the PPAR $\alpha$  gene is associated with altered function in vitro and plasma lipid concentrations in type II diabetic subjects. *Diabetologia*, 2000, 43(5): 673-680.
- [20] Fruchart JC. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR $\alpha$ ): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 2009, 205(1): 1-8.
- [21] Tai ES, Demissie S, Cupples LA, et al. Association between the PPARA L162V polymorphism and plasma lipid levels: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(5): 805-810.
- [22] Holzapfel J, Heun R, Lütjohann D, et al. PPAR $\gamma$  haplotype influences cholesterol metabolism but is no risk factor of Alzheimer's disease. *Neurosci Letters*, 2006, 408(1): 57-61.
- [23] Seber S, Ucak S, Basat O, et al. The effect of dual PPAR alpha/gamma stimulation with combination of rosiglitazone and fenofibrate on metabolic parameters in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, 71(1): 52-58.
- [24] Oliver WR, Shenk JL, Snaith MR, et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(9): 5306-5311.
- [25] Gallicchio L, Kalesan B, Huang HY, et al. Genetic polymorphisms of peroxisome proliferator-activated receptors and the risk of cardiovascular morbidity and mortality in a community-based cohort in Washington county, Maryland. *PPAR Res*, 2008: 9-16.
- [26] de Ciuceis C, Amiri F, Iglarz M, et al. Synergistic vascular protective effects of combined low doses of PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  activators in angiotensin II-induced hypertension. *Brit J Pharmacol*, 2007, 151(1): 45-53.
- [27] Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2005, 294(20): 2581-2586.

(收稿日期: 2012-01-07)

(本文编辑: 万玉立)