

过氧化物酶体增殖物激活受体多态性及基因-基因交互作用对脉压的影响

周慧 丁一 武鸣 范伟 俞浩 周正元 顾淑君 张丽君 董晨 郭志荣

215021 苏州市工业园区疾病防治中心(周慧、丁一); 210009 南京, 江苏省疾病预防控制中心慢病所(武鸣、俞浩); 215123 苏州大学医学部公共卫生学院流行病学与卫生统计教研室(范伟、张丽君、董晨、郭志荣); 215500 江苏省常熟市疾病预防控制中心慢病科(周正元、顾淑君)

周慧、丁一同为第一作者

通信作者: 郭志荣, Email: guozhirong28@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.10.022

【摘要】 目的 探讨过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)单核苷酸多态性(SNP)以及基因-基因交互作用对脉压差的影响。方法 基于江苏省代谢综合征和多代谢异常综合防治研究(PMMJS)队列,采用单纯随机抽样方法随机抽取其中研究对象 820 例,选取 3 个 PPAR α 、2 个 PPAR δ 和 5 个 PPAR γ 的 SNP 位点并进行检测,运用广义多因子降维法(GMDR)模型检测 10 个 SNP 的基因-基因交互作用与高血压的关联。结果 PPAR γ 的 rs1805192 的突变基因型(PA+AA)携带者与野生型(PP)相比,脉压差水平显著变化(1.341 mmHg, 95%CI: 0.431 ~ 2.252 mmHg)。GMDR 模型分析显示,在脉压差 ≥ 30 mmHg 的亚组中,PPAR α 基因的 rs135539、PPAR δ 的 rs2016520、PPAR γ 的 rs10865710、rs1805192、rs709158、rs3856806 组成的六阶模型平均检验准确度为 0.577,交叉验证一致性为 10/10,为最优模型。而在脉压差 ≤ 40 mmHg 的亚组中,二阶交互作用模型与脉压差显著相关,平均检验准确度为 0.628,交叉验证一致性为 10/10。结论 PPAR γ 的 rs1805192 多态性与脉压差水平有关联,PPAR α 基因的 rs135539、PPAR δ 的 rs2016520 和 PPAR γ 的 rs10865710、rs1805192、rs709158、rs3856806 六个 SNP 间基因-基因交互作用与脉压差间具有显著性关联。

【关键词】 脉压差; 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

基金项目: 国家自然科学基金(81502869); 苏州市“科教兴卫”青年科技项目(KJXW2014060, KJXW2015063)

Association and effects of gene-gene interactions between peroxisome proliferator-activated receptor and pulse pressure Zhou Hui, Ding Yi, Wu Ming, Fan Wei, Yu Hao, Zhou Zhengyuan, Gu Shujun, Zhang Lijun, Dong Chen, Guo Zhirong

Suzhou Industrial Park Centers for Disease Control and Prevention, Suzhou 215021, China (Zhou H, Ding Y); Department of Chronic Non-communicable Diseases Prevention and Control, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China (Wu M, Yu H); Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Soochow University, Suzhou 215123, China (Fan W, Zhang LJ, Dong C, Guo ZR); Department of Chronic Non-communicable Diseases Prevention and Control, Changshu Center for Disease Control and Prevention, Changshu 215500, China (Zhou ZY, Gu SJ)

Zhou Hui and Ding Yi are the first authors who contributed equally to the article.

Corresponding author: Guo Zhirong, Email: guozhirong28@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the association between ten single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the peroxisome proliferator-activated receptors and pulse pressure (PP) as well as the relationships between gene-gene interaction between PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ genes and PP. **Methods** A total of 820 subjects, with 550 females and 270 males, were recruited from a cohort study of “Prevention of Metabolic Syndrome and Multi-metabolic Disorders in Jiangsu Province of China Study (PMMJS)”. Ten SNPs of PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ genes were selected. GMDR software (version 1.0.1) was used to evaluate the gene-gene interactions among PPARs SNPs associated with PP. **Results** The mean levels of PP in people with mutant genotype of rs1805192 in PPAR γ genes (PA+AA) showed a

significant increase by 1.341 mmHg (95%CI: 0.431–2.252 mmHg) when compared to the persons with wild genotype (PP). In the subgroup of subjects with more than 30 mmHg levels of PP, a six-locus model comprised rs135539 of PPAR α , rs2016520 of PPAR δ , rs10865710, rs1805192, rs709158 and rs3856806 of PPAR γ showed a highest level of prediction accuracy (0.577) and displayed a better cross-validation consistency (10/10). In the subgroup of subjects with less than 40 mmHg levels of PP, a two-locus model was statistically associated with PP with 0.628 of prediction accuracy and 10/10 of cross-validation consistency. **Conclusion** PPAR γ rs1805192 was associated with the occurrence of PP. Gene-gene interactions among rs135539 of PPAR α , rs2016520 of PPAR δ , rs10865710, rs1805192, rs709158 and rs3856806 of PPAR γ were all significantly related to PP.

【Key words】 Pulse pressure; Peroxisome proliferator-activated receptors; Generalized multifactor dimensionality reduction; Interaction

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81502869); Suzhou “Science and Education and Health” Youth Science and Technology Projects (KJXW2014060, KJXW2015063)

脉压差(PP)异常是心肌梗死、冠心病和粥样动脉硬化等疾病发生的独立危险因素。有报道认为, PP预测心脑血管疾病和死亡的价值甚至大于SBP和DBP^[1]。有研究显示,单核苷酸多态性(SNP) ATP2B1的rs17249754代谢与PP关联^[2-3]。过氧化物酶体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)属于配体激活的转录因子,与高血压、血脂异常等均显著关联,PPAR的3个亚型可能通过炎症、血管重构和脂代谢等途径对PP起作用^[4]。但目前仅见PPAR γ 的*C-161T*基因与PP相关的小样本研究^[5]。而基因-基因交互作用分析相对于单位点关联研究更能发现微效SNP对复杂表型的作用。因此,本研究选取了PPAR的10个SNP,分析其多态性及基因-基因交互作用对PP的影响。

对象与方法

1. 研究对象:基于江苏省代谢综合征和多代谢异常综合防治研究(PMMJS)队列研究资料^[6]。在2009年10月随访到的4 083例中,排除基线调查时发现患有糖尿病(289例)、心脑血管病(36例)、BMI<18.5 kg/m²(27例)者后,按照单纯随机抽样,抽取820例(女性550例和男性270例)采集基线血标本提取DNA,并进行PPAR的3个亚型SNP检测。本文入组的820例与其他研究对象的生化指标、体检数据及吸烟饮酒等危险因素数据间的差异均无统计学意义。本研究通过苏州大学伦理委员会审议,研究对象均签署书面知情同意书。

2. 研究方法^[6]:本研究选择SNP的原则为①SNP位点所在区域可能改变功能,或位于基因功能区;②3个亚型与血压或者代谢有关;③最小等位基因 $\geq 5\%$ 的频率。所选的10个SNP:rs1800206、rs4253778和rs4253778位于PPAR α 基因,其中rs1800206位于第5外显子上,第1内含子的rs135539;

rs4253778位于第7内含子;rs2016520和rs9794位于PPAR δ 基因上,其中rs9794位于第9外显子,rs2016520位于第4外显子上;rs10865710、rs1805192、rs4684847、rs709158和rs3856806位于PPAR γ 基因上,即PPAR γ 2外显子B上的rs1805192,rs10865710位于PPAR γ 3外显子A2的上游,第3内含子的rs4684847,第6外显子的rs385680,rs709158位于第2内含子上。

选用QIAGEN试剂盒(德国Qiagen公司)提取DNA。采用琼脂糖凝胶电泳法检测DNA质量,分光光度法测定DNA浓度。聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析方法(PCR-RFLP)检测rs4253778位点;Taqman荧光探针法检测其他9个位点的多态性。最终以ABI Prism7000软件Allelic Discrimination程序进行基因分型。

3. 相关定义^[6]:①PP=SBP-DBP;PP值过小提示周围血管的弹性与顺应性减退,PP值过高最可能的原因是动脉硬化、主动脉瓣关闭不全、动静脉畸形等^[7];本文PP<30 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)为低PP组,PP=30~40 mmHg(正常值)为正常PP组,PP>40 mmHg为高PP组。②采用WHO推荐的亚洲人群(包括中国人群)标准BMI ≥ 24 kg/m²为超重。③采用中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组建议标准判定腹型肥胖,即腰围 ≥ 85 cm(男)/80 cm(女)。④吸烟定义为在调查之前吸烟>100支,且目前仍在吸烟; ≥ 2 年不吸烟或者在调查前吸烟<100支者为不吸烟。⑤饮酒为连续 ≥ 1 年且每日饮 ≥ 50 ml白酒或者当量酒者。⑥TC>6.22 mmol/L(240 mg/dl)、TG>2.26 mmol/L(200 mg/dl)、LDL-C>4.14 mmol/L(160 mg/dl)、HDL-C<1.04 mmol/L(40 mg/dl)4项中1项及以上异常者为血脂异常。

4. 统计学分析:以ABI Prism7000软件的Allelic Discrimination程序进行基因分型。采用

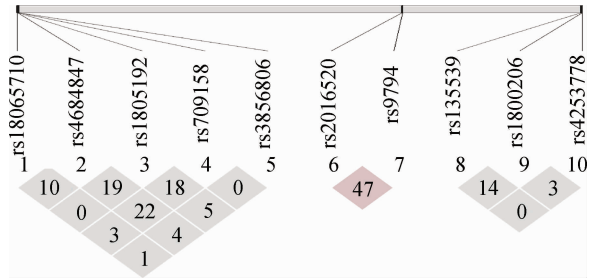
SPSS 16.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料计算率并采用 χ^2 检验进行比较。符合 Hardy-Weinberg (H-W) 平衡的 10 个 SNP 的基因型频数、频率选择直接计数法分析。采用 Haploview 软件对各位点进行连锁平衡检验。把连续性变量 PP, 将调整年龄、BMI、腰围、血脂异常、血糖可能混杂因素拟合线性回归调整, 选择 SNPstats 软件程序, 统计出 10 个 SNP 与 PP 的平均差值和 95%CI。基因-基因交互作用采用广义多因子降维法 (GMDR), 以基线时 PP 水平作为结局变量, 并将调整年龄、BMI、腰围、血脂异常、血糖后作为协变量纳入模型进行调整, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况: 低 PP 组 40 人, 年龄 (47.30 ± 9.25) 岁; 正常 PP 组 364 人, 年龄 (47.42 ± 7.89) 岁; 高 PP 组 416 人, 年龄 (52.61 ± 9.95) 岁。各组间年龄、BMI、腰围、LDL-C、HDL-C、TC、血糖、PP、MAP、SBP 和 DBP 的差异有统计学意义 (表 1)。

2. H-W 平衡和连锁不平衡检验: 820 名研究对象 10 个基因位点的 H-W 平衡检验提示, 基因型频数的实际值与期望值差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 显示样本基因型的分布均匀, 具有群体代表性。对选取的 PPAR 10 个 SNP 连锁不平衡检验显示每两个 SNP 之间均不存在强烈的连锁不平衡状态 ($D' < 0.75$), 见图 1。

3. SNP 与 PP 的关联分析: 因 PP 为“U”形疾病风险, 因此本研究按照 PP 的临界值, 将数据库分为



注: 方格中数值显示单核苷酸多态性位点两两间的 D' 值
图 1 过氧化物酶体增殖物激活型受体基因结构的连锁性

2 个子数据库 ($PP \geq 30$ mmHg 和 $PP \leq 40$ mmHg) 分别进行线性回归分析。 $PP \geq 30$ mmHg 的关联分析结果显示, 10 个 SNP 中, 与野生型基因携带 (CC) 人群相比, 仅有 rs10865710 的 G 等位基因携带 (CG + GG) 人群的 PP 水平的平均差值 (95%CI) 为 2.220 (0.549 ~ 3.891) mmHg, 但调整年龄、BMI、腰围、血脂异常、血糖后, 差异无统计学意义 ($P = 0.051$)。 $PP \leq 40$ mmHg 的关联分析结果显示, 与野生型基因携带 (PP) 人群相比, 仅 rs1805192 的 A 等位基因携带 (PA + AA) 人群的 PP 水平的平均差值 (95%CI) 为 1.349 (0.462 ~ 2.235) mmHg, 但调整年龄、BMI、腰围、血脂异常、血糖后, rs1805192 的 P 等位基因携带 (PA + AA) 人群 PP 水平的平均差值 (95%CI) 为 1.341 (0.431 ~ 2.252) mmHg, 差异有统计学意义 ($P = 0.004$)。见表 2、3。

4. SNP 间基因-基因交互作用与 PP 关系: 以基线时 PP 值 ($PP \geq 30$ mmHg) 作为结局变量, 将 10 个 SNP 一起纳入 GMDR 模型作为分析因子, 同时将年龄、腰围、BMI、血脂异常、血糖作为协变量纳入模型进行调整。结果显示 rs135539、rs2016520、

表 1 820 名研究人群按不同 PP 组的特征分布

特征	总人群	低 PP 组	正常 PP 组	高 PP 组	P 值
年龄(岁) ^a	50.05 ± 9.41	47.30 ± 9.25	47.42 ± 7.89	52.61 ± 9.95	<0.001
BMI(kg/m ²) ^a	22.95 ± 3.12	22.17 ± 2.95	22.76 ± 3.12	23.20 ± 3.13	0.040
腰围(cm) ^a	77.62 ± 9.05	74.74 ± 8.06	76.96 ± 8.92	78.48 ± 9.17	0.008
LDL-C(mmol/L) ^a	3.24 ± 1.23	2.66 ± 0.79	3.27 ± 1.24	3.27 ± 1.25	0.008
HDL-C(mmol/L) ^a	1.29 ± 0.30	1.20 ± 0.23	1.27 ± 0.31	1.31 ± 0.28	0.021
TC(mmol/L) ^a	4.91 ± 1.12	4.48 ± 0.83	4.86 ± 1.13	4.99 ± 1.12	0.012
TG(mmol/L) ^b	1.27(1.01 ~ 1.62)	1.19(0.93 ~ 1.54)	1.26(1.00 ~ 1.60)	1.29(1.04 ~ 1.65)	0.167
血糖(mmol/L) ^a	5.01 ± 0.75	4.92 ± 0.72	4.91 ± 0.65	5.10 ± 0.82	0.001
吸烟 ^c	207(25.24)	1(2.50)	91(25.00)	20(4.81)	0.555
饮酒 ^c	205(25.00)	7(1.75)	91(25.00)	10(2.40)	0.518
男性 ^c	270(32.93)	1(2.50)	115(31.59)	14(3.37)	0.680
PP(mmHg) ^a	43.96 ± 12.25	26.46 ± 2.62	36.32 ± 3.58	52.33 ± 11.55	<0.001
MAP(mmHg) ^a	92.41 ± 11.49	88.02 ± 8.69	87.75 ± 8.44	96.91 ± 12.25	<0.001
SBP(mmHg) ^a	121.72 ± 17.61	105.66 ± 8.91	111.97 ± 9.29	131.80 ± 17.86	<0.001
DBP(mmHg) ^a	77.76 ± 9.65	79.20 ± 8.72	75.65 ± 8.24	79.47 ± 10.50	<0.001

注: ^a $\bar{x} \pm s$; ^b非正态分布, 采用中位数与四分位数间距表示; ^c吸烟、饮酒、性别以人数(比例, %)表示; PP 为脉压差; MAP 为平均动脉压

rs10865710、rs1805192、rs709158、rs3856806 六个 SNP 之间交互作用的差异有统计学意义 ($P=0.001$),交叉验证一致性为 10/10,平均检验准确度为 0.577,达到最佳模型(表 4)。以基线时 PP 值 ($PP \leq 40$ mmHg)作为结局变量,将 10 个 SNP 一起纳入 GMDR 模型作为分析因子,同时将年龄、腰围、BMI、血脂异常、血糖作为协变量纳入模型进行调整,结果显示 rs135539、rs1805192 两个 SNP 之间的交互作用的差异有统计学意义 ($P=0.001$),交叉验证一致性为 10/10,平均检验准确度为 0.628,达到最佳模型(表 5)。

讨 论

本文对 PPAR 基因的 SNP 位点与 PP 的关联分

析结果与以往研究不完全一致。Wang 和 Liu^[8]的 Meta 分析显示,东亚人群患高血压的风险与 rs1805192 基因多态性有关。与本文关于 rs1805192 的研究结果相似。而 rs10865710 等位基因与野生型相比表现出对 PP 的风险效应,但调整多个环境变量后此效应消失,与 Ding 等^[9]对 rs10865710 的研究结果不一致。除 rs9794、rs135539、rs10865710、rs1805192 与 PP 存在显著关联外,其他 6 个 SNP 均为阴性结果,与 Tang 等^[10]对 rs2016520 与高血压、糖尿病的关系等研究结果不一致。究其原因,一是由于人口或者种族信息不同导致位于 PPAR 的 SNP 的转录活性不同,从而引起功能上的差异;二是可能由于 PP 等常见复杂表型的遗传易感性涉及多个基因,其中多为微效基因,导致其与 PP 等复杂表型的关联

表 2 过氧化物酶体增殖物激活型受体(PPAR)基因型和等位基因频率分布(按 PP 高低分组)

基因和 SNP	基因型及频率	正常 PP 组 (n=390)		高 PP 组 (n=416)		P 值	低 PP 组 (n=40)		P 值
PPAR α									
rs1800206	LL/LV-VV	268	96	317	99	0.407	37	3	0.008
	V	100(13.74)		102(12.26)		0.386	3(3.75)		0.011
PPAR γ									
rs1805192	PP/PA-AA	190	174	240	176	0.124	29	11	0.014
	A	204(28.02)		217(26.08)		0.389	13(16.25)		0.024
rs709158	AA/AG-GG	166	198	225	191	0.018	19	21	0.819
	G	231(31.73)		229(27.52)		0.069	26(32.50)		0.888
rs3856806	CC/CT-TT	171	193	223	193	0.065	24	16	0.118
	T	232(31.87)		227(27.28)		0.047	19(23.75)		0.136

注:括号外数据为频数,括号内数据为频率(%);PP 为脉压差;SNP 为单核苷酸多态性

表 3 过氧化物酶体增殖物激活型受体(PPAR)的 10 个 SNP 与 PP 水平的关联分析

子数据库	基因和 SNP	基因型	M1		M2	
			平均差值(95%CI)	P 值	平均差值(95%CI)	P 值
PP \geq 30 mmHg	rs10865710	C/C	0.00	0.009	0.00	0.051
		C/G-G/G	2.22(0.549 ~ 3.891)		1.542(-0.005 ~ 3.090)	
PP \leq 40 mmHg	rs1805192	P/P	0.00	0.003	0.00	0.004
		P/A-A/A	1.349(0.462 ~ 2.235)		1.341(0.431 ~ 2.252)	

注:PP 为脉压差;SNP 为单核苷酸多态性;M1 为单因素分析;M2 在 M1 基础上进一步调整年龄、BMI、腰围、血脂异常、血糖

表 4 PPAR 的 10 个 SNP 交互作用与 PP 关系的 GMDR(PP \geq 30 mmHg)

模型 维度	最优因子组合		平均检验 准确度	P 值	交叉验证 一致性
2	rs4684847, rs709158		0.499	0.377	7/10
3	rs10865710, rs4684847, rs709158		0.519	0.377	7/10
4	rs135539, rs2016520, rs1805192, rs3856806		0.548	0.055	9/10
5	rs135539, rs2016520, rs1805192, rs709158, rs3856806		0.527	0.172	5/10
6	rs135539, rs2016520, rs10865710, rs1805192, rs709158, rs3856806		0.577	0.001	10/10
7	rs135539, rs4253778, rs2016520, rs10865710, rs1805192, rs709158, rs3856806		0.527	0.377	6/10
8	rs135539, rs4253778, rs2016520, rs9794, rs10865710, rs1805192, rs709158, rs3856806		0.543	0.377	7/10
9	rs135539, rs4253778, rs2016520, rs9794, rs10865710, rs1805192, rs4684847, rs709158, rs3856806		0.546	0.377	10/10
10	rs135539, rs1800206, rs4253778, rs2016520, rs9794, rs10865710, rs1805192, rs4684847, rs709158, rs3856806		0.482	0.945	10/10

注:PP 为脉压差;SNP 为单核苷酸多态性;PPAR 为过氧化物酶体增殖物激活型受体;GMDR 为广义多因子降维法

表 5 PPAR 的 10 个 SNP 交互作用与 PP 关系的 GMDR (PP ≤ 40 mmHg)

模型 维度	最优因子组合	平均检验 准确度	P 值	交叉验证 一致性
2	rs135539, rs2016520	0.628	0.001	10/10
3	rs135539, rs2016520, rs1805192,	0.588	0.055	8/10
4	rs135539, rs2016520, rs1805192, rs3856806	0.488	0.828	4/10
5	rs135539, rs4253778, rs10865710, rs1805192, rs709158	0.483	0.377	3/10
6	rs135539, rs2016520, rs10865710, rs4684847, rs709158, rs3856806	0.480	0.945	6/10
7	rs135539, rs2016520, rs10865710, rs1805192, rs4684847, rs709158, rs3856806	0.478	0.623	10/10
8	rs135539, rs2016520, rs9794, rs10865710, rs1805192, rs4684847, rs709158, rs3856806	0.437	0.828	6/10
9	rs135539, rs4253778, rs2016520, rs9794, rs10865710, rs1805192, rs4684847, rs709158, rs3856806	0.369	0.989	6/10
10	rs135539, rs1800206, rs4253778, rs2016520, rs9794, rs10865710, rs1805192, rs4684847, rs709158, rs3856806	-	0.989	10/10

注:PP 为脉压差; SNP 为单核苷酸多态性; PPAR 为过氧化物酶体增殖物激活型受体; GMDR 为广义多因子降维法

在 SNP 的单关联分析中不能被发现或者被掩盖。基因-基因交互作用分析可以发现被单基因位点分析忽略的微效基因,更好地明确微效基因与主效应基因的共同和增效作用,更全面地解释与 PP 的复杂关系。

在血压和心脑血管疾病等复杂表型中广泛存在着基因-基因交互作用,采用多个基因的交互作用的关联分析检出相关位点的能力比单关联分析和连锁分析更加有效^[11]。GMDR 不但能够分析连续变量,且能够纳入协变量,从而控制协变量引起的干扰,提高预测的准确度,避免了叉生分析和 logistic 回归等方法的缺点,而且应用广泛^[12]。因此,本研究使用 GMDR 发现了仅六阶模型交互作用对 PP (PP ≥ 30 mmHg) 和仅二阶模型交互作用对 PP (PP ≤ 40 mmHg) 有显著影响。关于 PPARα/δ/γ 三个亚型结构的同源性、非特异性配体存在及双重激动剂药物等方面的研究都证实 PPARα/δ/γ 之间存在相互作用的可能^[13-14]。不饱和脂肪酸及其衍生物是 PPARα/δ/γ 三个亚型的非特异性内源性配体; PPARα 和 PPARγ 双激动剂可以通过共同激活 PPARα 和 PPARγ 而抑制 IFN-γ、IL-1β、TNF-α 等促炎因子的产生,延缓动脉粥样硬化;具有 PPARα 激动剂的调节脂类和 PPARγ 的增加胰岛素敏感性的双重作用,可以通过 PPARα 的促进脂质分解作用而抵消 PPARγ 的脂质生成作用;GW2433 是人类 PPARδ 的高亲和配体,是 PPARδ 和 PPARα 双重激动剂。

本研究除发现 PP 的基因-基因交互作用之外,还发现: PPARα 的 rs135539 位点的突变型等位基因与 PP 关联的差异无统计学意义,但与 PPARγ 的 rs1805192 位点突变型等位基因一起出现时,能与 PP 水平显著相关; PPARα 的 rs135539、PPARδ 的 rs2016520 和 PPARγ 的 rs10865710、rs1805192、rs709158、rs3856806 位点的突变型等位基因与 PP 关

联的差异均无统计学意义,但这些位点突变型等位基因一起出现时,能与较高 PP 水平相关。同样提示,由于基因-基因交互作用的存在,微效基因与主效应之间的交互作用可能远远超过主效应位点的作用,其机制可能是由于多个 SNP 沿着相同或不同的途径共同在 PP 的发生过程中发挥作用,虽然每个基因的边缘效应很小,但可能反映出较强的基因共同作用,因此通过对 PPAR 家族多个位点的交互作用研究可以更好解释其与 PP 的复杂关系^[15]。关于 PPAR 的基因-基因交互作用与高血压、血脂异常等的报道曾发现: rs2016520 和 rs9794 对高血压存在显著的基因-基因交互作用(二阶模型)^[16]; rs1800206、rs2016520、rs3856806 和 rs1805192 位点之间存在与高 TG 血症有关联的三阶模型^[17]; PPARα 的 rs4253778 和 PPARγ 的 rs10865710、rs3856806、rs709158 和 rs4684847 间存在交互作用与低 HDL-C 血症有关联的五阶模型^[18]; rs135539、rs1800206、rs2016520、rs10865710、rs3856806、rs709158、rs1805192、rs4684847 八个 SNP 之间的交互作用对脂质蓄积指数 LAP 水平具有显著影响^[19]。研究运用 GMDR 发现了与 PP 有关的微效基因 rs135539、rs2016520、rs10865710、rs1805192、rs709158 和 rs3856806。与已往报道的文献相比,本研究发现了尚未见报道的与血压相关的微效基因(rs2016520、rs709158)。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Kengne AP, Czernichow S, Huxley R, et al. Blood pressure variables and cardiovascular risk: new findings from ADVANCE [J]. Hypertension, 2009, 54 (2) : 399-404. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133041.
 [2] Wain LV, Verwoert GC, O' Reilly PF, et al. Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse

- pressure and mean arterial pressure[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(10): 1005–1011. DOI: 10.1038/ng.922.
- [3] Kelly TN, Takeuchi F, Tabara Y, et al. Genome-wide association study Meta-analysis reveals transethnic replication of mean arterial and pulse pressure loci [J]. *Hypertension*, 2013, 62(5): 853–859. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01148.
- [4] Luo WS, Guo ZR, Wu M, et al. Association of peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha/\delta/\gamma$ with obesity, and gene-gene interaction, in the Chinese Han population [J]. *J Epidemiol*, 2013, 23(3): 187–194. DOI: 10.2188/jea.JE20120110.
- [5] 闫振成, 祝之明, 沈成义, 等. 代谢综合征 PPAR γ C-161T 基因多态性与颈动脉损害的相关研究[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(7): 543–547. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2004.07.005.
Yan ZC, Zhu ZM, Shen CY, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ C-161T polymorphism and carotid artery atherosclerosis in metabolic syndrome [J]. *Natl Med J Chin*, 2004, 84(7): 543–547. DOI: 10.3760/j.issn: 0376-2491.2004.07.005.
- [6] 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以及基因-基因交互作用与体重异常的关系[J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(7): 740–745. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.07.021.
Luo WS, Guo ZR, Wu M, et al. Association of both peroxisome proliferator-activated receptor, gene-gene interactions and the body mass index [J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(7): 740–745. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.07.021.
- [7] Liaw SY, Scherprier A, Klainin-Yobas P, et al. A review of educational strategies to improve nurses' roles in recognizing and responding to deteriorating patients [J]. *Int Nurs Rev*, 2011, 58(3): 296–303. DOI: 10.1111/j.1466-7657.2011.00915.x.
- [8] Wang YJ, Liu CB. Quantitative evaluation of common polymorphism (rs1801282) in the PPAR γ 2 gene and hypertension susceptibility [J]. *Gene*, 2012, 502(2): 159–162. DOI: 10.1016/j.gene.2012.04.035.
- [9] Ding X, Wang R, Liu L, et al. Interaction between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and smoking on cardiovascular disease [J]. *Physiol Behav*, 2016, 153: 28–32. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.10.014.
- [10] Tang L, Lü QG, Cao HY, et al. PPAR δ . rs2016520 polymorphism is associated with metabolic traits in a large population of Chinese adults [J]. *Gene*, 2016, 585(2): 191–195. DOI: 10.1016/j.gene.2016.02.035.
- [11] Lee JH, Moore JH, Park SW, et al. Genetic interactions model among Eotaxin gene polymorphisms in asthma [J]. *J Hum Genet*, 2008, 53(10): 867–875. DOI: 10.1007/s10038-008-0314-y.
- [12] Chen GB, Liu NJ, Klimentidis YC, et al. A unified GMDR method for detecting gene-gene interactions in family and unrelated samples with application to nicotine dependence [J]. *Hum Genet*, 2014, 133(2): 139–150. DOI: 10.1007/s00439-013-1361-9.
- [13] Weiss K, Mihály J, Liebisch G, et al. Effect of synthetic ligands of PPAR α , β/δ , γ , RAR, RXR and LXR on the fatty acid composition of phospholipids in mice [J]. *Lipids*, 2011, 46(11): 1013–1020. DOI: 10.1007/s11745-011-3593-6.
- [14] Cernecka H, Doka G, Srankova J, et al. Ramipril restores PPAR β/δ and PPAR γ expressions and reduces cardiac NADPH oxidase but fails to restore cardiac function and accompanied myosin heavy chain ratio shift in severe anthracycline-induced cardiomyopathy in rat [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 791: 244–253. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.08.040.
- [15] Hoh J, Ott J. Mathematical multi-locus approaches to localizing complex human trait genes [J]. *Nat Rev Genet*, 2003, 4(9): 701–709. DOI: 10.1038/nrg1155.
- [16] Li YB, Sun GQ. Case-control study on association of peroxisome proliferator-activated receptor- δ and SNP-SNP interactions with essential hypertension in Chinese Han population [J]. *Funct Integr Genomics*, 2016, 16(1): 95–100. DOI: 10.1007/s10142-015-0469-5.
- [17] Gu SJ, Liu MM, Guo ZR, et al. Gene-gene interactions among PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ polymorphisms for hypertriglyceridemia in Chinese Han population [J]. *Gene*, 2013, 515(2): 272–276. DOI: 10.1016/j.gene.2012.11.078.
- [18] 刘萌萌, 顾淑君, 郭志荣, 等. PPAR α 单核苷酸多态性与低高密度脂蛋白胆固醇血症的关联及与 PPAR γ 的交互作用 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(12): 1218–1223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.12.004.
Liu MM, Gu SJ, Guo ZR, et al. Association and interaction of peroxisome proliferator-activated receptor α with low high-density lipoprotein hyperlipidemia and with peroxisome proliferator-activated receptor γ [J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(12): 1218–1223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.12.004.
- [19] 海波, 解惠坚, 郭志荣, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体以及基因-基因交互作用与脂质蓄积指数水平的关系 [J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(11): 1071–1076. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.11.006.
Hai B, Xie HJ, Guo ZR, et al. Association of both peroxisome proliferator-activated receptor, gene-gene interactions and the lipid accumulation product [J]. *Chin J Epidemiol*, 2013, 34(11): 1071–1076. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.11.006.

(收稿日期: 2017-02-06)

(本文编辑: 张林东)