

## 血管紧张素原 (AGT) 基因 M235T 多态性与中老年高血压并抑郁症的相关性研究

杜映荣<sup>1)</sup>, 陆霓虹<sup>1)</sup>, 魏云鸿<sup>2)</sup>

(1) 昆明市第三人民医院心内科, 云南昆明 650041; 2) 昆明医科大学附属延安医院干疗科, 云南昆明 650051)

**[摘要]** **目的** 探讨血管紧张素原 AGTM235T 基因多态性分布情况, 比较频数分布在中老年高血压及中老年高血压并抑郁症患者中是否存在差异, 研究与中老年高血压及中老年高血压并抑郁症易感性的相关性。 **方法** 运用引物序列特异性聚合酶链反应 (PCR) 及基因测序的方法检测 117 例高血压患者组及 91 例高血压并抑郁症患者组、101 例健康对照组 AGT M235T 基因多态性。 **结果** 中老年高血压患者组及中老年高血压并抑郁症患者组 AGT M235T 基因型 TT 与 T 等位基因频率与健康对照组 AGT M235T TT 基因型分布频率具有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。 **结论** AGT 基因 M235T 多态性与中老年高血压及中老年高血压并抑郁症的发病风险具有明显相关性。

**[关键词]** 多态性; 血管紧张素原; 高血压; 抑郁症

**[中图分类号]** R749.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 02 - 0057 - 03

## The Correlation between Angiotensinogen Gene M235T Polymorphism and Hypertension Combined with Depression

DU Ying - rong<sup>1)</sup>, LU Ni - hong<sup>1)</sup>, WEI Yun - hong<sup>2)</sup>

(1) Dept.of Cardiology, The Third People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan 650041; 2) Dept.of Gerontology, The Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650051, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between angiotensinogen gene M235T polymorphism and gerontism hypertension combined with depression. **Methods** The polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) technique were used to detect the M235T genetic polymorphism in 117 patients with hypertension and 91 patients with hypertension and depression, and 101 healthy subjects without clinical evidence of hypertension and depression. **Result** The frequency of TT genotype and T allele was higher in group with hypertension and the group with hypertension and depression than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Angiotensinogen gene M235T polymorphism is significantly correlated with the gerontism hypertension combined with depression.

**[Key words]** Polymorphism; Angiotensinogen; Hypertension; Depression

目前高血压与 AGT 基因 T174M、G-6A、A-20C、G-152A、G-217A 多态性的相关性研究国内外已有报道, 但高血压与 AGT 基因 M235T 多态性之间是否相关国内外未见报道<sup>[1]</sup>。国内外有研究

显示 RAS 在抑郁症的发生发展中起着重要的作用, 抑制 RAS 可以改善抑郁症状, 同时有研究显示抑郁症与 RAS 中一些重要成员如 ATR 基因多态性之间的相关性, 因此, 抑郁症与 AGT 基因多态性可

**[基金项目]** 云南省科技厅应用基础研究基金资助项目 (2010ZC200)

**[作者简介]** 杜映荣 (1969~), 男, 云南丽江市人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事心血管专业临床工作。

**[通讯作者]** 魏云鸿. E-mail:yunhong2002@sohu.com

能也有相关性<sup>[2]</sup>。本文研究中老年高血压并抑郁症患者,研究该类患者 RAS 中重要成员 AGT 基因 M235T 多态性表达特征,分析 AGT M235T 基因多态性在中老年高血压并抑郁症发生机制的意义,从遗传背景上探讨 AGT M235T 基因多态性与高血压并抑郁症发生发展的相互关系,为高血压并抑郁症的预测以及治疗方案的选择提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

中老年高血压患者 117 例,门诊非高血压健康体检者 101 例,均由云南省昆明市延安医院及昆明市第三人民医院心血管内科及心血管科门诊共同提供;中老年高血压并抑郁症患者 91 例(由云南省精神病院提供)。3 组研究对象均为昆明地区、汉族、年龄大于等于 45 岁的中老年人。诊断标准:(1)中老年高血压并抑郁症患者组(设为 A 组):高血压的诊断参照内科学第 7 版中高血压诊断标准<sup>[3]</sup>,抑郁症的诊断参照国际精神与行为障碍分类诊断标准(ICD-10)第 3 版抑郁发作诊断标准(自评量表和汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分 >20 分;排除器质性疾病)<sup>[4]</sup>;(2)中老年高血压患者组(设为 B 组):高血压的诊断参照内科学第 7 版中高血压诊断标准。排除抑郁症等精神疾病;(3)中老年健康组(设为 C 组):用 Korotkoff 法测量血压正常,查血常规、生化全项,做胸透、心电图及 B 超等及自评量表和汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分均为正常者。3 组均排除:脑梗塞、精神分裂症等其他精神疾病、继发性高血压、扩张型心肌病、肥厚性心肌病、自身免疫性疾病及肿瘤性疾病。所有入组患者均告知实验目的并签署知情同意书。

### 1.2 试验步骤

**1.2.1 DNA 的提取** 采取研究对象空腹静脉血 2 mL, EDTA 抗凝,基因组 DNA 的提取使用 AXYGEN 公司“AxyPrep 血基因组 DNA 试剂盒”从全血中提取并保存于 -80℃ 冰箱中。

**1.2.2 目的片段聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR)** (1)用 Primer 5.0 设计引物序列,由上海生物工程有限公司(Sangon)合成,上游引物 5'-AAAGGCGGGTCTCCGTGAC-3',下游引物 5'-TTGGCGATGATCTCCACCTT-3',PCR 目的片段长度为 497 bp。(2)PCR 反应:PCR 反应体系为 50 μL,包括 Fermentas 公司 PCR Master Mix (2×) 12.5 μL、上下游引物各 0.5 μL、DNA 模板

3 μL,使用美国 BIO-RAD 公司梯度 PCR 仪进行反应,PCR 反应条件为 95℃ 预变性 3 min 后,按 94℃ 变性 30 s,56℃ 退火 35 s,72℃ 延伸 40 s,反复循环 35 次,最后 72℃ 延伸 5 min。PCR 扩增后,取 2 μL PCR 反应产物做 1.5% 琼脂糖凝胶电泳检验。

**1.2.3 基因测序** 用 Axygen 公司 AxyPrep PCR 清洁试剂盒对 PCR 产物进行纯化后送上海生工测序(基因测序委托上海生工完成,所用测序仪器为 ABI-PRISM3730,测序试剂为 BigDyeterminator v3.1)。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 统计软件分析。各组基因型和等位基因频率比较运用  $\chi^2$  检验。基因型和等位基因频率进行 Hardy-Weinberg 平衡检验样本的群体代表性。检验水准为 0.05,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料比较

3 组年龄、性别、身高、体重等基本资料比较无明显统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 AGT 基因

PCR 反应产物电泳后,紫外灯下显示 497 bp 电泳带,见图 1。PCR 产物纯化后做基因测序,测序发现 AGT 基因 M235T 位点处可见 CC、CT、TT 3 种基因型,结果见图 2。

### 2.3 AGT M235T 基因多态性分布 A 组、B 组和 C 组基因型 CC、CT 和 TT

频率以及等位基因 C、T 分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律 ( $P > 0.05$ ),具有群体代表性。A、B、C 各组 TT 基因型分布频率差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。T 等位基因频率 A、B、C 组两两比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

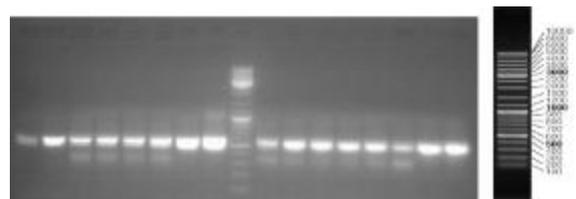


图 1 AGT M235T PCR 扩增目的片段的琼脂糖凝胶电泳结果

Fig. 1 The consequence of AGT M235T PCR amplification fragment agarose gel electrophoresis

表1 云南汉族中老年人高血压并抑郁症组、中老年高血压组、对照组基因型频率分布(%)

Tab. 1 The genotypic frequency distribution of the group with gerontism hypertension and depression, the group with gerontism hypertension and control group

组别	n	基因型			等位基因频率	
		CC	CT	TT	C	T
A组	117	55(47.0)	45(38.5)	17(14.5)** $\Delta\Delta$	155(66.2)	79(33.8)** $\Delta$
B组	91	45(49.5)	36(39.6)	10(11.0)**	126(69.2)	56(30.8)*
C组	101	65(64.4)	30(29.7)	6(5.9) $\Delta\Delta$	157(79.2)	45(20.8) $\Delta$

与C组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; 与B组比较,  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$ .

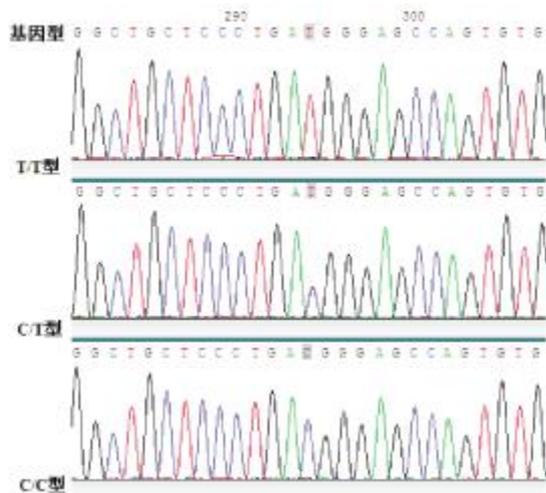


图2 AGT M235T PCR扩增目的条带测序图

Fig. 2 The figure of AGT M235T PCR amplification strap sequencing

### 3 讨论

RAS在血压升高中的重要作用已得到证实<sup>[5]</sup>。研究显示血管紧张素原基因的M235T等位基因与高血压的风险性增高以及高血压左室肥厚有关。比较高血压患者和正常人群M235T等位基因的相对频率, M235T等位基因在高血压患者中的相对频率明显高于正常群体<sup>[6]</sup>。本研究结果表明高血压患者M235T基因型TT与等位基因T的相对频率与正常人群比较明显升高( $P < 0.05$ ), 符合文献报道。

有研究显示抑郁症是一种慢性应激状态, 与RAS密切相关。徐曙等认为抑郁症患者由于慢性应激的作用, 促使交感神经兴奋, 激活RAS, 导致血管紧张素II的分泌增加<sup>[7]</sup>。研究显示抑郁症的发生发展与RAS系统中一些重要成员的基因多态性有关。Saab等提取132位抑郁症患者及他们直系亲属口腔细胞中编码RAS组成成份的基因并相比较, 发现AT1R(A1166C)CC基因与抑郁症明显相关<sup>[8]</sup>。Bondy等对273例抑郁症患者进行血管紧张素受体AT1R基因A1166C多态性和ACEI/D多态性与药物疗效的关联研究, 结果表明同时携带

CC和DD/DD基因型的患者临床疗效较仅携带一种基因型的患者好。有资料将大脑中丰富的RAS成份与抑郁症的病因及治疗联系在一起, RAS活性有关的RAS基因多态性可能与抑郁相关。而AGT作为RAS活性的一个重要决定因素, 它的基因多态性可能与抑郁症的发生发展相关<sup>[9]</sup>。

综上所述, 高血压及高血压并抑郁症是多基因、多遗传疾病, 是遗传及环境因素相互作用所致。深入研究RAS系统的相关基因对高血压及高血压并抑郁症患者治疗及预后具有重大临床意义。

### [参考文献]

- [1] 杨峥, 李利华, 尹雪艳, 等. 氧化应激与血压和高血压发病关系的研究[J]. 昆明医科大学学报, 2013, 34(10): 76-80.
- [2] 徐曙, 张宁, 李箕君, 等. 抑郁症患者血浆血管紧张素II水平的变化及其相关性研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2008, 10(06): 775-778.
- [3] 陆再英, 钟南山. 内科学(第7版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 251-252.
- [4] SCHERRER J F, XIAN H, BUCHOLZ K K, et al. A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men [J]. Psychosom Med, 2003, 65(4): 548-557.
- [5] 蔡思宇, 徐耕, 施育平, 等. 血管紧张素转换酶及血管紧张素原基因多态性与高血压左室肥厚的相关研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14(4): 323-327.
- [6] 钟发德, 张莉娜, 徐进, 等. Alpha内收蛋白G460T和血管紧张素原M235T基因多态性与原发性高血压发病风险相关[J]. 基础医学与临床杂志, 2011, 31(1): 62-67.
- [7] 徐曙, 张宁, 李箕君, 等. 老年抑郁症血浆肾素、血管紧张素II与醛固酮研究[J]. 临床精神医学杂志, 2008, 11(2): 85-87.
- [8] SAAB Y B, GARD P R, YEOMAN M S, et al. Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression [J]. Prog Neuropsychopharmacol Bio psychiatry, 2007, 31(5): 1113-1118.
- [9] BANDY B, BAGHAI T C, ZILL P, et al. Genetic variants in the angiotensinI-converting-enzyme (ACE) and angiotensin II receptor (AT1) gene and clinical outcome in depression [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29(11): 1094-1099.

(2013-12-15 收稿)