

## *e*NOS 基因多态性与原发性高血压的关系\*

张旺德<sup>\*\*</sup>, 何 燕<sup>\*\*\*</sup>, 官志忠

(贵州医科大学 分子生物学重点实验室, 贵州 贵阳 550004)

[关键词] 高血压; 一氧化氮合酶; 基因; 多态性, 单核苷酸

[中图分类号] R342; R544. 11 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2016)01-0001-04

原发性高血压(essential hypertension, EH)是一种以体循环动脉压升高为主要临床表现的复杂性疾病,且受遗传和环境因素共同作用。研究表明遗传因素在原发性高血压的发生、发展中起着重要作用,随着分子生物学技术水平的不断发展,从基因水平探讨EH的发病机制成为重要的研究方向<sup>[1]</sup>。近年来研究发现内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)基因多态性与高血压关系密切,被认为是高血压的重要候选基因之一<sup>[2]</sup>。本文对*e*NOS基因多态性与EH的关系研究作一综述。

### 1 NO 与 eNOS

NO(nitric oxide)是由1个氮原子和1个氧原子构成的化合物,它结构简单、性质活泼、半衰期很短,是能通过细胞膜扩散的气体自由基。它在1980年由Robert、Louis和Ferid三位美国科学家首次发现,是一种内皮衍生舒张因子,具有调节血管张力和功能的作用,进一步研究发现它还有血管舒张、调节血压、抗血小板黏附与聚集、抗血管平滑肌细胞增生、抑制多种缩血管因子效应等许多重要生物学功能。NO是内皮细胞以L-精氨酸和分子氧为底物通过NOS催化下生成的,在此过程中NOS是NO合成的关键酶。人体内NOS有3种亚型,eNOS主要分布于血管内皮细胞,参与调节血管功能;神经型NOS(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)位于中枢和周围神经细胞胞体内,作为神经递质与神经调质参与信息传递<sup>[3]</sup>;诱导型NOS(inducible nitric oxide synthase, iNOS)主要存在于巨噬

细胞等免疫细胞中,当机体受到损伤后诱导表达,产生并释放大量的NO,导致组织损伤或细胞凋亡<sup>[4]</sup>。NO是在血管内皮细胞中由eNOS催化产生,它能使可溶性鸟苷酸环化酶在血管平滑肌细胞内被激活,从而使细胞内的cGMP浓度升高,最终发挥松弛血管平滑肌、抑制内皮细胞增殖、舒张血管、调节血压等作用<sup>[5]</sup>。

### 2 *e*NOS 基因结构特点及基因多态性

人类*e*NOS基因在染色体上定位于7q35-q36,约21 kb,含有26个外显子和25个内含子,编码含1 203个氨基酸的蛋白质产物<sup>[6]</sup>。eNOS主要调节NO的生成,机体内的NO浓度与*e*NOS基因序列的多态性密切相关<sup>[7]</sup>。

基因多态性又称遗传多态性,是指在一个生物群体中,经常或同时存在2种或2种以上不连续的等位基因或变异型或基因型。目前报道的*e*NOS基因单核苷酸多态性和DNA可变数目串联重复序列多态性已有10余种之多。与EH相关的*e*NOS基因多态性的研究较多的主要有以下3种:(1)G894T,位于第7外显子894位点的G突变为T;(2)T786C,位于启动子区786位点T突变为C;(3)eNOS 4b/4a,位于第4内含子长约27bp数目可变性串联重复序列多态性(VNTR)。

### 3 *e*NOS 基因多态性与 EH 的关系

#### 3.1 *e*NOS 基因 G894T 多态性与 EH 的关系

*e*NOS 基因第7外显子894位点碱基G(鸟嘌呤)

\*[基金项目] 国家科技支撑计划项目(2013BAI05B03); 贵州省“2011 协同创新中心”[黔教合协同创新中心(2014)06 号]

\*\* 贵州医科大学 2014 级硕士研究生

\*\*\* 通信作者 E-mail: annieheyan@gmc.edu.cn

网络出版时间:2016-01-07 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20160107.1801.002.html>

呤)突变成 T(胸腺嘧啶),导致氨基酸残基 Glu298Asp 的错义,eNOS 酶的功能或活性可因此突变而发生改变,使 NO 生成减少,导致血管内皮受损、引起动脉粥样硬化形成、造成血小板聚集和血管舒缩障碍,最终导致血压升高。Lacolley 等<sup>[8]</sup>在 1998 年首次对 G894T 变异与法国高加索人群高血压患者的关系进行了研究,结果显示健康对照组的 G 等位基因频率显著低于 EH 组。此后大量学者对 G894T 基因位点多态性与 EH 关系的研究,但结论并不一致。Miyamoto 等<sup>[9]</sup>对日本人群的研究发现 EH 组 T 等位基因频率明显高于对照组,说明 T 等位基因是日本人原发性高血压患者的危险因素。Srivastava 等<sup>[10]</sup>对 426 例亚洲印第安人进行研究发现:GT + TT 基因型在 EH 组明显升高,提示 T 等位基因是印第安人的易感基因。Chen 等<sup>[11]</sup>在美国人群中对 1021 名研究对象进行调查,并校正了性别、年龄以及体重指数,发现不携带 894T 者的收缩压、舒张压及平均动脉压比携带此等位基因者均显著增高,伴有胰岛素抵抗水平较高者血压水平的差异更显著。Li<sup>[12]</sup>等对中国西部地区汉族人群的研究提示中国西部地区汉族人群 EH 患者与 eNOS 基因 G894T 多态性相关,并对性别进一步分层分析,发现 G894T 多态性与女性 EH 有关联。王丛等<sup>[13]</sup>对蒙古族人群的研究认为 G894T 多态性与蒙古族 EH 患者有相关性,提示 eNOS 基因可能是 EH 易感基因。周明等<sup>[14]</sup>对中国汉族 5213 名研究对象进行了 meta 分析,结果显示:中国汉族人群 EH 的易感性与 eNOS 基因 G894T 多态性相关。

但也有相反的研究结果。Sediri Y<sup>[15]</sup>对突尼斯人研究中表明 eNOS 基因 G894T 多态性不是 EH 的主要易感因素。Khawaja 等<sup>[16]</sup>对巴基斯坦人群的研究发现 EH 组和对照组各基因型及等位基因分布差异无显著性,提示 eNOS 基因 Glu894Asp 突变与巴基斯坦人无相关性。Woff 等<sup>[17]</sup>对德国东北部地区的高加索人中 2 229 例 EH 患者和 1 990 例健康对照者进行研究,结果显示 EH 组与对照组的基因型和等位基因分布差异无统计学意义,也未发现舒张期或收缩期血压与该突变有相关性,进一步排除抗高血压治疗的病例并对性别进行了校正后也得出同样的结论。周建中等<sup>[18]</sup>对新疆地区汉族人群 EH 患者与 eNOS 基因 G894T 多态性的研究发现新疆汉族 EH 的易感性与 eNOS 基因 G894T 多态性无显著关联。张强等<sup>[19]</sup>分别对新疆汉族和哈

萨克族人群进行了研究,结果显示:新疆汉族和哈萨克族人群 EH 患者与 eNOS 基因 G894T 位点多态性相关不明显。闫雪等<sup>[20]</sup>对天津地区汉族老年人群 eNOS 基因多态性与原发性高血压的关系的研究显示:天津地区汉族老年人 EH 患者与 eNOS 基因 G894T 位点多态性不具有相关性。关于 eNOS 基因 G894T 多态性与 EH 的关系在目前的各研究结论并不相同,因此需要大样本量在不同地区和不同种族进行流行病学调查。

### 3.2 eNOS 基因 T786C(rs2070744)多态性与 EH 的相关性

Nakayama 等<sup>[21]</sup>发现启动子区 T786C 变异可影响 eNOS 基因的转录过程,导致 eNOS 合成减少,从而使 NO 的生成受到影响。Fernandez 和 Hyndman<sup>[22-23]</sup>研究分别发现携带 C/C 基因型的欧洲白人和加拿大人群的收缩压水平更高,从而认为 EH 发病与 eNOS 基因 T786C 突变可能相关。而 Tsujita 等<sup>[24]</sup>研究提示日本人群 EH 易感性与 T786C 多态性相关性不明显。国内李东宝等<sup>[25]</sup>在中国汉族人群对 434 例研究对象进行研究发现中国汉族人群 EH 患者与 eNOS 基因 T786C 多态性的 C 等位基因相关。刘永生等<sup>[26]</sup>在中国北方汉族人群的研究显示 eNOS 基因启动子 -786 位点 TT、TC、CC 基因型在高血压病组中分别为 22.79%、50.70%、26.51%,与对照组之间差异有统计意义( $P < 0.05$ ),eNOS 基因 T786C 多态性可能与中国北方汉族 EH 有相关性。而邹放君等<sup>[27]</sup>在新疆沙湾县汉族人群 346 名 EH 患者 385 名健康者为对象进行研究,结果显示基因型与等位基因分布频率在两组之间差异无统计学意义。梁蓉等<sup>[28]</sup>研究发现高血压组与健康对照组中 TT、TC 及 CC 基因型分布和 T、C 等位基因频率分布差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。eNOS 基因 T786C 多态性与 EH 发病不相关。

### 3.3 eNOS 基因 27 bp VNTR 多态性与 EH 的相关性

eNOS 基因第 4 内含子上 27 bp 数目可变的串联重复序列(variable number of tandem repeats, VNTR, 又称小卫星 DNA)存在多态性,重复 4 次和 5 次分别为 a 等位基因和 b 等位基因。Uwabo 等<sup>[29]</sup>关于 eNOS 基因位点 27 bp VNTR 多态性与 EH 的关系在东京北部人群中进行首次研究,结果显示日本人 EH 患者与 a 等位基因可能有相关性。Nejatizadeh 等<sup>[30]</sup>研究显示印度北部的人群的 EH 患者与 eNOS 基因 27 bp VNTR 多态性相关联。

Olcay<sup>[31]</sup>等在土耳其人群中研究显示土耳其高血压人群与 *eNOS* 基因 27 bp VNTR 多态性相关性不明显。国内赵晓云等<sup>[32]</sup>认为内皮 NO 的释放可能受 *eNOS* 基因 27 bp (a/b) 多态性的影响,且 a 等位基因可能是中国汉族人 EH 的遗传标志。伍小峰等<sup>[33]</sup>研究发现 *eNOS* 基因 27 bp VNTR 多态性可能是湖北汉族人群 EH 的一个易感标记。方玲等<sup>[34]</sup>研究发现福建汉族人高血压性脑出血与 *eNOS* 基因第 4 内含子 aa 基因型可能相关。而王刚等<sup>[35]</sup>在新疆地区哈萨克族人群中所做的研究表明,新疆哈萨克族人 EH 患者与 *eNOS* 基因 27 bp VNTR 多态性不相关,这与徐新娟等<sup>[36]</sup>的研结论相同。

### 3.4 *eNOS* 基因其他位点与 EH 的关系

闫雪等<sup>[37]</sup>选取 *eNOS* 基因第 14 内含子 rs3918181 位点对 290 例天津汉族高血压患者和 161 名对照组进行研究显示 *eNOS* 基因 rs3918181 位点多态性与 EH 相关;杨波<sup>[38-39]</sup>对宁夏回族、汉族人群 *eNOS* 基因位点 rs1800780、和 rs3918181 多态性的研究显示:EH 组和健康对照组 *eNOS* 基因 rs1800780 位点基因型频率的分布存在显著性差异 ( $P < 0.05$ ),而 rs3918181 位点基因型频率及等位基因频率的分布无显著差异 ( $P > 0.05$ )。目前关于这些位点的研究比较少,得出的结论也不同,需要更进一步的研究。

## 4 结语

综上所述,可以看出关于 *eNOS* 基因多态性与 EH 的关系在不同地区、不同种族人群的研究结论并不相同。结果的差异原因可能与遗传因素、环境及饮食等因素相关。随着分子生物学技术的发展,大样本病例对照研究的关联分析不仅可以通过 DNA 芯片和 SNP 检测技术来定位易感基因,还可以通过全基因组扫描连锁分析来研究致病基因或易感基因,关注多基因之间以及基因与环境之间的交互作用,更加深入的揭示 EH 的发病机制,为高血压的预防和治疗提供参考。

## 5 参考文献

[1] 李东宝,华琦,皮林. 内皮型一氧化氮基因 G894T 多态性与原发性高血压的相关关系[J]. 高血压杂志, 2004(4):326-330.  
[2] 马萍,陈丽娜,覃数,等. 内皮型一氧化氮合酶基因

G894T 多态性与宁夏回、汉族原发性高血压的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2012(3):189-191.

- [3] Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances [J]. Pharmacol Rev, 2009(1):62-97.  
[4] Erusalimsky JD, Moncada S. Nitric oxide and mitochondrial signaling: from physiology to pathophysiology [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007(12):2524-2531.  
[5] Niwa M, Inao S, Takayasu M, et al. Time course of expression of the three nitric oxide synthase isoforms after transient middle cerebral artery occlusion in rats [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2001(2):63-72.  
[6] Miyahara K, Kawamoto T, Sase K, et al. Cloning and structural characterization of the human endothelial nitric-oxide-synthase gene [J]. Eur J Biochem, 1994(3):719-726.  
[7] Wang XL, Michael MC, Sim AS, et al. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997(11):53-74.  
[8] Lacolley P, Gautier S, Poirier O, et al. Nitric oxide synthase gene polymorphisms, blood pressure and aortic stiffness in normotensive and hypertensive subjects [J]. Hypertens, 1998(1):31-35.  
[9] Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension [J]. Hypertension, 1998(1):3-8.  
[10] Srivastava K, Narang R, Sreenivas V, et al. Association of eNOS Glu298Asp gene polymorphism with essential hypertension in Asian Indians [J]. Clin Chim Acta, 2008(1-2):80-83.  
[11] Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, et al. Combined effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (G894T) and insulin resistance status on blood pressure and familial risk of hypertension in young adults: the Bogalusa Heart Study [J]. Am J Hypertension, 2001(10):1046-1052.  
[12] Li J, Cun Y, Tang WR, et al. Association of eNOS gene polymorphisms with essential hypertension in the Han population in southwestern China [J]. Genetics and Molecular Research: Gmr, 2011(3):2202-2212.  
[13] 王从,孙刚,闫旭龙,等. 蒙族高血压患者内皮型一氧化氮合酶(eNOS)基因多态性研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2006(2):81-84.  
[14] 周明,党书毅,王俊峰,等. 中国汉族人群 eNOS 基因 G894T 多态性与原发性高血压关系的 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012(5):408-411.  
[15] Sediri Y, Kallel A, Ayadi I, et al. Lack of association

- between endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism hypertension in the Tunisian population [J]. *Prev Med*, 2010(1):88-89.
- [16] Khawaja MR, Taj F, Ahmad U, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism with essential hypertension in an adult Pakistani Pathan population [J]. *Int J Cardiol*, 2007(1):113-115.
- [17] Wolff B, Grabe HJ, Schluter C, et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample [J]. *Hypertension*, 2005(7):1361-1366.
- [18] 周建中, 陈艳, 周勇, 等. 内皮型一氧化氮合酶基因多态性与新疆汉族原发性高血压的相关性研究[J]. *临床军医杂志*, 2010(3):391-393.
- [19] 张强, 邓峰美, 何芳, 等. 新疆汉族和哈萨克族人群内皮型一氧化氮合成酶基因 T786C 和 G894T 多态性与原发性高血压的相关分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012(3):265-272.
- [20] 闫雪, 王伟, 梁蓉, 等. 内皮型一氧化氮合成酶基因多态性与原发性高血压的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2013(3):218-220.
- [21] Nakayama M, Yoshimura M, Abe K, et al. A-786T > C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene reduces serum nitrite/nitrate levels from the heart due to an intracoronary injection of acetylcholine [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2006(5):339-345.
- [22] Fernandez ML, Ruiz R, Gonzalez MA. et al. Association of NOS3 gene with metabolic syndrome in hypertensive patients [J]. *Thromb Haemost*, 2004(2):413-418.
- [23] Hyndman ME, Parsons HC, Verma S, et al. The T-7863 C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension [J]. *Hypertension*, 2002(4):919-922.
- [24] Tsujita Y, Baba S, Yamauchi R, et al. Association analyses between genetic polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension in Japanese: The Suita Study [J]. *J Hypertension*, 2001(11):1941-1948.
- [25] 李东宝, 华琦, 皮林. 内皮型一氧化氮合酶 T786C 多态性与原发性高血压的相关关系[J]. *首都医科大学学报*, 2006(2):226-229.
- [26] 刘永生, 韩洪波. 内皮型一氧化氮合酶基因多态性与高血压发病相关性的研究[J]. *中国实验诊断学*, 2014(1):45-48.
- [27] 邹放君, 唐斌, 何芳, 等. 内皮型一氧化氮合酶基因 T786C 多态性与新疆汉族原发性高血压的相关性研究[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2011(2):114-117.
- [28] 梁蓉, 王伟. *eNOS* 基因 T786C 多态性与原发性高血压的关系[J]. *天津医药*, 2012(3):234-236.
- [29] Uwabo J, Soma M, Nakayama T, et al. Association of a variable number of tandem repeat in the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with essential hypertension in Japanese [J]. *Am J Hypertens*, 1998(1):125-128.
- [30] Nejatizadeh A, Kumar R, Stobdan T, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes and circulating nitric oxide levels significantly associate with risk of essential hypertension [J]. *Free Radi Biol Med*, 2008(11):1912-1918.
- [31] Olcay A, Ekmekci CG, Ozbek U, et al. Negative association of endothelial nitric oxide gene polymorphism with hypertension in Turkish patients; effect of *ecNOS* polymorphism on left ventricular hypertrophy [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2006(1):33-39.
- [32] 赵晓云, 国雪, 邱长春, 等. 北方汉族人 *eNOS* 第四内含子 a/b 基因多态性与原发性高血压的关系[J]. *中国康复理论与实践杂志*, 2005(6):422-424.
- [33] 伍小峰, 黄汉涛, 黄青阳, 等. *eNOS* 基因多态性与湖北汉族人群原发性高血压相关[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2009(5):522-523.
- [34] 方玲, 王柠, 林珉婷, 等. 皮型一氧化氮合酶基因第4内含子基因多态与福建汉族脑血管病的相关性[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2011(11):687-690.
- [35] 王刚, 唐斌, 何芳, 等. *eNOS* 基因 27bpVNTR 多态性与新疆哈萨克族原发性高血压的相关性研究[J]. *石河子大学学报:自然科学版*, 2010(3):335-339.
- [36] 徐新娟, 汪师贞, 林仁勇, 等. 内皮型一氧化氮合酶基因多态性与原发性高血压的相关关系[J]. *高血压杂志*, 2003(6):552-554.
- [37] 闫雪, 王伟, 毛用敏. 内皮型一氧化氮合酶基因 rs3918181 位点多态性与原发性高血压的关系研究[J]. *中国心血管杂志*, 2013(4):280-282.
- [38] 杨波, 徐金瑞, 纳小菲, 等. 宁夏汉族人群 *eNOS* 基因 3 个 SNP 位点与原发性高血压相关性研究[J]. *实用医学*, 2012(21):3509-3512.
- [39] Yang B, Xu JR, Liu XM, et al. Polymorphisms of rs1799983 (G > T) and rs1800780 (A > G) of the *eNOS* gene associated with susceptibility to essential hypertension in the Chinese Hui ethnic population [J]. *Genet Mol Res*, 2013(3):3821-3829.

(2015-11-01 收稿, 2015-12-30 修回)

编辑: 吴昌学