

MTHFR 基因 rs1801133 位点多态性与贵州苗族和布依族及汉族人群原发性高血压的关系*

喻艳琴^{1,2**}, 谢姣姣^{1,2}, 刁晓艳³, 张秀秀^{1,2}, 王婵娟^{1,2}, 张婷^{1,2}, 单可人^{1,2}, 何燕^{1,2***}

(1. 贵州医科大学 地方病与少数民族疾病教育部重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学 贵州省医学分子生物学重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵州医科大学附院 心血管内科, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 探讨贵州苗族、布依族和汉族 3 个民族人群原发性高血压(EH)与亚甲基四氢叶酸还原酶(*MTHFR*)基因 rs1801133 位点的关系。方法: 选取保存的 EH 及健康体检者的 DNA 样本共 850 例, EH 组有雷山苗族 137 例、荔波布依族 131 例及贵阳汉族 163 例, 对照组有雷山苗族 128 例、荔波布依族 131 例及贵阳汉族 160 例; 采用 *TaqMan* 探针法分别检测研究对象 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点的基因分型, 使用 SPSS 软件及 SNPSStats 在线软件分析该位点多态性在 2 组被检者、2 组被检者不同民族及不同性别人群的分布。结果: *MTHFR* 基因 rs1801133 位点在各民族的 2 组被检人群中均存在 C 和 T 等位基因, 以及 CC、CT、TT 3 种基因型; *MTHFR* 基因 rs1801133 位点基因分型结果显示, 布依族 EH 组与对照组比较、差异有统计学意义($P < 0.05$), 其他民族组间比较、差异无统计学意义($P > 0.05$); 各民族 EH 组及对照组男女间该位点基因型及等位基因分布比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 遗传模式分析结果显示, 3 个民族人群在共显性遗传模式下 CC、CT、TT 基因型与 EH 的发生无相关性($P > 0.05$); 布依族人群 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点的最优遗传模式为隐性遗传模式, 该遗传模式下 TT 基因型为危险基因型($OR = 5.33$, 95% CI 为 1.14 ~ 24.82, $P < 0.05$); 贵州汉族与苗族、布依族之间 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点多态性分布比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 贵州省布依族人群 EH 的发生可能与 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点多态性有关联, TT 基因型可能为 EH 发病的危险因素; 贵州汉族与苗族、布依族之间 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点多态性分布存在差异。

[关键词] 亚甲基四氢叶酸还原酶; 少数民族; 危险因素; 原发性高血压; 同型半胱氨酸; 基因多态性

[中图分类号] R544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2020)03-0270-07

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2020.03.005

Correlation between rs1801133 Polymorphism of *MTHFR* Gene and Essential Hypertension in Miao, Bouyei and Han Ethnic Population in Guizhou Province

YU Yanqin^{1,2}, XIE Jiaojiao^{1,2}, DIAO Xiaoyan³, ZHANG Xiuxiu^{1,2}, WANG Chanjuan^{1,2},
ZHANG Ting^{1,2}, SHAN Keren^{1,2}, HE Yan^{1,2}

(1. Key Laboratory of Endemic and Ethnic Diseases, Ministry of Education, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Key Laboratory of Molecular Biology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 3. Department of Cardiovascular Medicine, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between rs1801133 locus polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene and essential hypertension (EH) in Miao,

*[基金项目] 国家自然科学基金资助(31560306); 贵阳市科技计划项目基金资助[(2017)5-9]

** 贵州医科大学 2017 级硕士研究生

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

Bouyei and Han ethnics in the Guizhou province of China. **Methods:** 850 samples of EH group and control group involved in the study, including 137 cases of Leishan Miao group, 131 cases of Libo Bouyei group, 163 cases of Guiyang Han group; while in control group: 128 cases of Leishan Miao group, 131 cases of Libo Bouyei group, 160 cases of Han group in Guiyang. TaqMan probe technique was used to detect the genotyping of rs1801133 locus of *MTHFR*. SPSS and SNPStats online software were used to analyze the distribution difference of site polymorphism in both groups, and the distribution difference in different ethnics and genders. **Results:** The rs1801133 locus of *MTHFR* gene showed C and T allele, as well as genotypes of CC, CT and TT in both groups. Genotyping resulting indicated that significant difference between Bouye EH group and control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between Hany and Miao ethnics EH group and control group ($P < 0.05$); as it was shown in genetic models, there was no significant difference between male and female in all ethnic EH groups ($P > 0.05$), but there was no correlation between genotypes of CC, CT and TT in codominant genetic models of three ethnic groups and EH occurrence ($P > 0.05$). The prime genetic model of rs1801133 locus of *MTHFR* gene in Bouye group is recessive inheritance model, in which TT genotype is the risk genotypes ($OR = 5.33, 95\% CI: 1.14 \sim 24.82, P < 0.05$). *MTHFR* gene rs1801133 polymorphism of Guizhou Han group was different from Miao group and Bouyei nationality ($P < 0.05$). **Conclusion:** The polymorphism of the rs1801133 locus of the *MTHFR* gene may be involved in the risk for EH in the Bouyei indigenous in the Guizhou province of China, and TT genotype may be a risk factor for EH pathogenesis. The polymorphism distribution of this locus was unique among the Han, Miao and Bouyei groups in the province.

[**Key words**] methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH); minority groups; risk factors; essential hypertension; homocysteine; gene polymorphism

原发性高血压 (essential hypertension, EH) 是心血管疾病的重要危险因素之一,有流行病学调查数据结果显示,我国 EH 患病率一直呈增长趋势;2012 年全国成人的 EH 患病率达 25.2%^[1-2]。但 EH 的发病机制至今仍不明确,目前认为 EH 的发病因素主要包括遗传、环境和生活方式等,其中遗传因素起着重要的作用^[3]。关于 EH 的分子发病机制的研究热点是亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, *MTHFR*), *MTHFR* 基因的 C677T (rs1801133) 位点是 EH 的候选基因^[4-6],该基因在不同地区和不同民族人群的表达存在一定差异^[7],关于 EH 易感基因多态性与贵州地区苗族、布依族及汉族人群 EH 的关系鲜有报道。本课题组曾报道了内皮型一氧化氮合成酶基因 rs3918181 多态性与贵州省苗族、布依族原发性高血压的关系,认为该基因的位点多态性与贵州省苗族、布依族人群 EH 的发生可能不相关^[8]。本研究通过探讨 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点的多态性与贵州苗族、布依族及汉族 3 个民族人群 EH 的关系,为进一步阐明 EH 的分子发病机制提供更

多的参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

根据流行病学和临床诊断资料,按照 EH 组及对照组的标准选取本课题组保存于 -40℃ 冰箱中的 DNA 样本,苗族、布依族和汉族的 DNA 样本分别来源于贵州雷山县、荔波县及贵阳的体检人群,均是 3 代内属同一民族个体,无异族通婚。EH 组:纳入标准为 2010 年中国高血压防治指南的标准判断为 EH 的患者[收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg],排除标准为滥用药物、有精神病史、继发性高血压、心血管疾病、糖尿病及肝肾功能不全等患者、孕妇和哺乳期妇女;标本 431 例,其中雷山苗族 137 例、男 77 例、女 60 例、平均年龄 (61.08 \pm 13.08) 岁,荔波布依族 131 例、男 66 例、女 65 例、平均年龄 (59.98 \pm 12.45) 岁,贵阳汉族 163 例、男 87 例、女 76 例、平均年龄 (57.60 \pm 10.93) 岁。对照组:纳入标准为同地区无高血压病史及家族史、未服用任何降压药、血压正常的体检人群,排除

标准同 EH 组;标本 419 例,其中雷山苗族 128 例、男 44 例、女 84 例、平均年龄(59.64 ± 15.61)岁,荔波布依族 131 例、男 58 例、女 73 例、平均年龄(59.91 ± 15.78)岁,贵阳汉族 160 例、男 72 例、女 88 例、平均年龄(57.08 ± 11.35)岁。所有研究对象均签署知情同意书,EH 组和对照组在年龄及性别构成上比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 DNA 的提取 采血前所有研究对象均禁食 12 h,次晨采集空腹外周静脉血 3 mL,并使用 EDTA-K₂ 抗凝,采用酚氯仿法提取外周血 DNA。所提取的 DNA 样本使用 Thermo Scientific™ Nano-Drop Lite 分光光度计定量后,并标化至 30 mg/L。

1.2.2 基因分型 采用 TaqMan-MGB 实时荧光定量 PCR 法对 *MTHFR* 基因的 rs1801133 位点进行基因分型,实验仪器为 StepOne 实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)。PCR 反应为 10 μ L:30 mg/L DNA 溶液 1.5 μ L,TaqMan genotyping Master Mix II 5 μ L,rs1801133 探针 0.25 μ L,加无菌 ddH₂O 补足至 10 μ L。PCR 反应条件:60 $^{\circ}$ C 30 s,95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min,后进入循环 95 $^{\circ}$ C 15 s,60 $^{\circ}$ C 1 min,循环 40 次,最后 60 $^{\circ}$ C 30 s,结束反应。采用 StepOne Software v2.3 软件对 Real-time PCR 扩增结果进行分析,完成检测后从所有样品中随机抽取 5% 样本进行测序验证,测序结果与分型结果 100% 相符。

1.2.3 测序验证 从不同的基因分型结果中,随机各抽取 5 个样本送至生工生物工程(上海)股份有限公司测序验证。测序引物:上游 5'-TTGGCAG-GTTACCCCAAAGG-3',下游 5'-GAACTCAGCGAACT-CAGCAC-3'。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行处理,并检测各民族所选样本是否符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,使用 χ^2 检验进行基因型、等位基因频率组间差异比较。所有计量资料数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。利用 SNPSStats 在线软件^[9] 对 *MTHFR* 基因的 rs1801133 位点进行遗传模式分析,包括共显性遗传模式(codominant model)、显性遗传模式(dominant model)、隐性遗传模式(recessive model)和超显性遗传模式(overdominant model);并根据赤池信息量准则(akaike information criterion,AIC)和贝叶斯信息准则(bayesian information criterions,BIC)数值的大小来确定每个 SNP 位

点的最优遗传模式,即 AIC 和 BIC 数值同时取最小值时的遗传模式。

2 结果

2.1 MTHFR 基因分型

MTHFR 基因 rs1801133 位点的荧光定量 PCR 扩增曲线见图 1。扩增结果显示,*MTHFR* 基因 rs1801133 位点在 3 个民族 EH 组和对照组人群中均存在 C 和 T 等位基因,以及 CC、CT、TT 3 种基因型,见图 2。

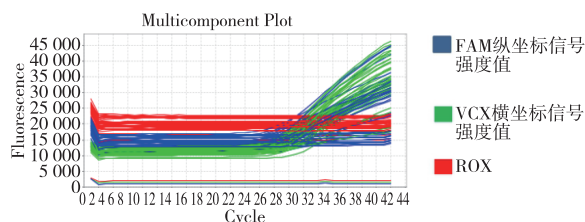
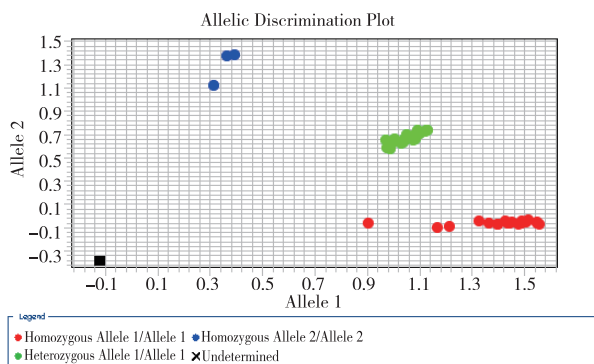


图 1 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点 TaqMan 探针实时荧光定量 PCR 扩增曲线

Fig. 1 The amplification curve results of *MTHFR* gene rs1801133 loci by Taqman



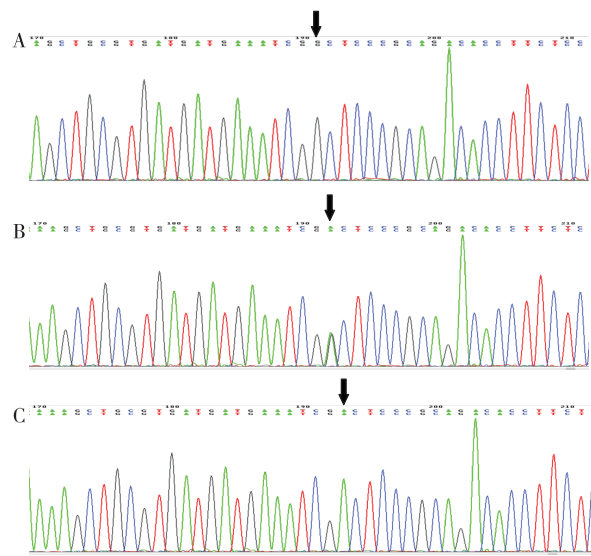
注:SNP 分型图,红点为 CC 野生纯合型,绿点为 CT 杂合型,蓝点为 TT 突变纯合型,黑色方块为阴性空白对照。

图 2 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点 TaqMan 探针实时荧光定量 PCR 基因分型

Fig. 2 The real time fluorescent PCR genotyping results of *MTHFR* gene rs1801133 loci

2.2 测序验证结果

随机从 *MTHFR* 基因的 rs1801133 位点分型结果中选取 5 个样本进行测序验证,反向测序结果与 TaqMan 探针实时荧光定量 PCR 基因分型的结果完全符合。见图 3。



注：A、B、C 分别代表测序结果为 CC 野生纯合型、CT 杂合型和 TT 突变纯合型；红色为碱基 T，绿色为碱基 A，蓝色为碱基 C，黑色为碱基 G。

图 3 *MTHFR* 基因 rs1801133 (C/T) 位点测序结果
Fig. 3 The sequencing results of *MTHFR* gene rs1801133 (C/T) locus

2.3 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点多态性分布

本研究的 3 个民族群体 EH 组和对照组基因型频率经 χ^2 检验均符合 *Hardy-Weinber* 平衡 ($P > 0.05$), 具有较好的代表性。苗族、汉族及总计人群 EH 组与对照组间 rs1801133 位点基因型频率及等位基因频率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 布依族 EH 组与对照组该位点基因型频率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但等位基因频率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.4 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点多态性分布的性别差异

结果显示, 2 组被检者 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点在男女性别间比较, 基因型频率及等位基因频率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.5 3 个民族人群遗传模式分析

SNPStats 在线软件分析显示, 3 个民族人群 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点的最优遗传模式为隐性遗传模式, 在该模式下 CC、CT 及 TT 基因型与 EH 的发生无相关性 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 EH 组与对照组 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点基因多态性比较 [$n(\%)$]
Tab. 1 Comparison of polymorphism distribution of *MTHFR* gene rs1801133 of the EH group and the control group [$n(\%)$]

民族	组别	<i>n</i>	基因型频率			χ^2	<i>P</i>	等位基因频率		χ^2	<i>P</i>
			CC	CT	TT			C	T		
苗族	EH 组	137	85 (62.0)	47 (34.3)	5 (3.6)	0.072	0.965	217 (79.2)	57 (20.8)	0.019	0.915
	对照组	128	81 (63.3)	42 (32.8)	5 (3.9)			204 (79.7)	52 (20.3)		
布依族	EH 组	131	82 (62.6)	39 (29.8)	10 (7.6)	7.348	0.025	203 (77.5)	59 (22.5)	0.100	0.833
	对照组	131	77 (58.8)	52 (39.7)	2 (1.5)			206 (78.6)	56 (21.4)		
汉族	EH 组	163	53 (32.5)	79 (48.5)	31 (19.0)	0.452	0.789	185 (56.7)	141 (43.3)	0.457	0.524
	对照组	160	57 (35.6)	76 (47.5)	27 (16.9)			190 (59.4)	130 (40.6)		
总计	EH 组	431	220 (51.0)	165 (38.3)	46 (10.7)	1.763	0.414	605 (70.2)	257 (29.8)	0.411	0.521
	对照组	419	215 (51.3)	170 (40.6)	34 (8.1)			600 (71.5)	238 (28.4)		

2.6 布依族人群遗传模式

SNPStats 在线软件分析显示, 布依族人群 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点的最优遗传模式为隐性遗传模式, 该遗传模式下 TT 基因型为危险基因型 ($OR = 5.33, 95\% CI$ 为 $1.14 \sim 24.82, P < 0.05$)。见表 4。

2.7 汉族与苗族、布依族间人群 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点多态性分布的差异

结果显示, 汉族与苗族、布依族人群 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点基因型及等位基因频率比较,

差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

3 讨论

EH 是心血管疾病中发病率最高, 危害性及致残性也是最大的。国家卫计委最新发布的慢性病状况报告显示, 2012 年全国 18 岁及以上成年人高血压患病率为 25.29%, 贵州省 18 岁及以上成人高血压患病率已达 27.8%, 高于全国平均水平^[10]。贵州是一个多民族聚居的省份, 其中苗族、

表 2 苗族、布依族、汉族中男女间 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点的多态性分布比较[*n*(%)]

Tab.2 Comparison of polymorphism distribution of *MTHFR* gene rs1801133 locus between male and female of EH and control groups in Miao and Bouyei and Han[*n*(%)]

民族	组别	性别	<i>n</i>	基因型频率			χ^2	<i>P</i>	等位基因频率		χ^2	<i>P</i>
				CC	CT	TT			C	T		
苗族	EH 组	男	77	52(67.5)	21(27.3)	4 (5.2)	4.539	0.103	125(81.2)	29(18.8)	0.83	0.372
		女	60	33(55.0)	26(48.3)	1 (1.7)			92(76.7)	28(23.3)		
	对照组	男	44	26(59.1)	15(34.1)	3 (6.8)	1.675	0.433	67(76.1)	21(23.9)	4.462	0.051
		女	84	55(65.5)	27(32.1)	2 (2.4)			137(81.5)	21(12.5)		
布依族	EH 组	男	58	38(65.5)	19(32.8)	1 (1.7)	5.215	0.074	95(81.9)	21(18.1)	2.326	0.139
		女	73	44(60.3)	20(27.4)	9(12.3)			108(74.0)	38(26.0)		
	对照组	男	66	43(65.2)	22(33.3)	1 (1.5)	2.275	0.321	108(81.8)	24(18.2)	1.613	0.229
		女	65	34(52.3)	30(46.2)	1 (1.5)			98(75.4)	32(24.6)		
汉族	EH 组	男	87	31(35.6)	39(44.8)	17(19.5)	1.094	0.579	101(58.0)	73(42.0)	0.256	0.655
		女	76	22(28.9)	40(52.6)	14(18.4)			84(55.3)	68(44.7)		
	对照组	男	72	30(41.7)	28(38.9)	14(19.4)	3.897	0.142	88(61.1)	56(38.9)	0.327	0.647
		女	88	27(30.7)	48(54.5)	13(14.8)			102(58.0)	74(42.0)		
总民族	EH 组	男	222	121(54.5)	79(35.6)	22 (9.9)	2.194	0.334	321(72.3)	123(27.7)	1.951	0.162
		女	209	99(43.4)	86(41.2)	24(11.5)			284(67.9)	134(32.1)		
	对照组	男	182	99(54.4)	65(35.7)	18 (9.9)	3.718	0.156	263(72.3)	101(27.8)	0.135	0.713
		女	237	116(49.0)	105(44.3)	16 (6.8)			337(71.1)	137(28.9)		

表 3 *MTHFR* 基因的 rs1801133 位点的等位基因、基因型在 2 组被检者中的分布

Tab.3 The comparison of the allelic and genotype frequencies of *MTHFR* gene rs1801133 between the both groups

SNP 位点	遗传模式	基因型	对照组[<i>n</i> (%)]	EH 组[<i>n</i> (%)]	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>AIC</i>	<i>BIC</i>
rs1801133	共显性	C/C	215(51.3)	220(51.0)	1.00	0.41	1182.4	1196.6
		C/T	170(40.6)	165(38.3)	0.95(0.71 ~ 1.26)			
		T/T	34 (8.1)	46(10.7)	1.32(0.82 ~ 2.14)			
	显性	C/C	215(51.3)	220(51.0)	1.00	0.94	1182.2	1191.7
		C/T – T/T	204(48.7)	211(49.0)	1.01(0.77 ~ 1.32)			
	隐性	C/C – C/T	385(91.9)	385(89.3)	1.00	0.20	1180.5	1190.0
		T/T	34 (8.1)	46(10.7)	1.35(0.85 ~ 2.15)			
	超显性	C/C – T/T	249(59.4)	266(61.7)	1.00	0.49	1181.7	1191.2
		C/T	170(40.6)	165(38.3)	0.91(0.69 ~ 1.20)			

表 4 2 组布依族人群 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点的等位基因、基因型的分布

Tab.4 The comparison of the allelic and genotype frequencies of *MTHFR* gene rs1801133 locus between the two Bouyei groups

SNP 位点	遗传模式	基因型	对照组[<i>n</i> (%)]	EH 组[<i>n</i> (%)]	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>AIC</i>	<i>BIC</i>
Rs1801133	共显性	C/C	77(58.8)	82(62.6)	1.00	0.020	361.4	372.1
		C/T	52(39.7)	39(29.8)	0.70(0.42 ~ 1.18)			
		T/T	2 (1.5)	10 (7.6)	4.70(1.00 ~ 22.11)			
	显性	C/C	77(58.8)	82(62.6)	1.00	0.530	366.8	373.9
		C/T – T/T	54(41.2)	49(37.4)	0.85(0.52 ~ 1.40)			
	隐性	C/C – C/T	129(98.5)	121(92.4)	1.00	0.014	361.1	368.3
		T/T	2 (1.5)	10 (7.6)	5.33(1.14 ~ 24.82)			
	超显性	C/C – T/T	79(60.3)	92(70.2)	1.00	0.091	364.4	371.5
		C/T	52(39.7)	39(29.8)	0.64(0.39 ~ 1.08)			

表 5 汉族与苗族、布依族间 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点的多态性分布比较[*n*(%)]
Tab. 5 Polymorphism distribution of *MTHFR* gene rs1801133 comparison
between Han and Miao or Bouyei [*n*(%)]

民族	<i>n</i>	基因型频率			$\chi^{2(1)}$	<i>P</i>	等位基因频率		$\chi^{2(1)}$	<i>P</i>
		CC	CT	TT			C	T		
汉族	323	110(34.1)	155(48.0)	58(17.9)			375(58.0)	271(42.0)		
苗族	265	166(62.6)	89(33.6)	10(3.6)	57.940	<0.001	421(79.4)	109(20.6)	60.872	<0.001
布依族	262	159(60.7)	91(34.7)	12(4.6)	49.987	<0.001	409(78.1)	115(21.9)	52.369	<0.001

注：⁽¹⁾以汉族为对照。

布依族是全省人口数最多的两个世居少数民族。这两个民族在贵州雷山、荔波等地的地理分布通常相对封闭,人群遗传背景和生活方式较为单一,因此遗传同源性比较好,同时当地的生存环境、饮食习惯以及生活方式等影响血压的因素较一致,遗传异质性较小。因此本研究选取贵州雷山苗族、荔波布依族人群为研究对象,探讨 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点多态性与 EH 的关系。

研究显示,人类 *MTHFR* 基因定位于染色体 1p36.3,cDNA 全长 2.2 kb,编码 70 kDa 的蛋白质^[11]。同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)水平升高可以造成血管内皮损伤和血管平滑肌增生,并抑制一氧化氮合酶和前列环素(PGI₂)的合成,这些损害目前被认为与高血压的发病有关^[12]。*MTHFR* 基因突变是导致 Hcy 水平轻中度改变最常见的遗传因素,相关研究表明,*MTHFR* 是血浆中 Hcy 再甲基化途径的关键酶,rs1801133 基因多态性可能与其浓度的增高有关^[13-14],*MTHFR* 基因 rs1801133 位点的 C/T 突变使得其编码的丙氨酸被缬氨酸所取代,并降低其活性和产生热量,从而成为影响 Hcy 再甲基化的重要代谢途径^[15]。

心血管疾病研究中,EH 与 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点多态性关系的研究一直备受瞩目,但结果却不尽相同^[16-20]。本研究结果显示贵州布依族基因型频率 EH 组与对照组相比有明显差异,而贵州苗族、布依族基因型频率 EH 组与对照组相比无明显差异。该结果提示贵州布依族人群 EH 的发病可能与 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点多态性分布相关,本次贵州布依族人群的研究结果与河南汉族人群^[18]及宁夏银川汉族人群^[21]中发现 EH 的发病可能与 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点多态性相关的研究结果一致。

本研究按性别分层后发现,*MTHFR* 基因的 rs1801133 位点在苗族、布依族、汉族和总民族 EH 组及对照组男女间基因型频率及等位基因频率的

差异不明显。虽然 Fang 等^[22]在数十年来中国大陆成年人高血压患病率及特点的系统评价中报导了男性高血压发病率较高,但未明确指出 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点的基因型及等位基因在性别上存在差异,提示 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点多态性可能在男女间不存在差异。

对苗、布依、汉族 3 个民族总人群和布依族人群的对照组和 EH 组进行遗传模式分析显示,在最优遗传模式共显性遗传模式下,基因型 CC、CT 及 TT 在对照组和 EH 组中分布频率的差异不明显。布依族人群结果显示在最优遗传模式隐性遗传模式下,*MTHFR* 基因的 rs1801133 位点 TT 基因型可能是 EH 的发病的危险因素(*OR* = 5.33,95% *CI* 为 1.14 ~ 24.82,*P* < 0.05)。该研究结果与 Bayramoglu 等^[23]及吴子瑜等^[24]研究中得出的基因型 TT 可能是原发性高血压 EH 的发病因素这一结论相符。

贵州汉族人群分别与苗族、布依族人群 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点基因型及等位基因频率分布情况进行比较,发现苗族、布依族基因型分频率及等位基因频率分别与汉族人群的研究结果相比差异明显。这些结果提示,*MTHFR* 基因 rs1801133 位点的基因型频率及等位基因频率在贵州汉族与苗族、布依族人群中分布存在差异。在三亚市汉族和黎族女性 *MTHFR* 与 *MTRR* 基因多态性分布特征^[25]及 *MTHFR* 基因多态性在中国人群中的分布及其与疾病的关系^[26]的文献中报道了 *MTHFR* 基因的 C677T(rs1801133)在不同民族不同地区中存在差异,上述报导与本研究结果一致。说明 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点在不同人群中存在差异,这可能是 EH 在不同人群中发病率不同的原因之一。

综上所述,本研究发现贵州布依族人群 EH 的发生可能与 *MTHFR* 基因 rs1801133 位点多态性有关联,TT 基因型可能是危险因素;贵州汉族与苗

族、布依族间 rs1801133 位点基因型及等位基因频率分布存在差异,但是由于本研究样本量相对较少,且 EH 的发病受环境、饮食等非遗传因素的影响,容易产生统计偏差,因此还需要大样本量的研究进一步证实上述结果,并从基因方面进一步阐述 *MTHFR* 基因与 EH 的关系。

4 参考文献

- [1] 闫雪. eNOS 基因多态性与原发性高血压关系的研究 [D]. 天津:天津医科大学硕士学位论文, 2013.
- [2] 顾景范.《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》解读[J]. 营养学报, 2016,38(6):525-529.
- [3] TANIRA M O, BALUSHI K A. Genetic variations related to hypertension: a review [J]. Journal of Human Hypertension, 2005,19(1):7-19.
- [4] LIEW S C, GUPTA E D. Methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases [J]. European Journal of Medical Genetics, 2015, 58(1): 1-10.
- [5] CHENG J, TAO F, LIU Y H, et al. Associations of methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype with blood pressure levels in Chinese population with essential hypertension [J]. Clinical and Experimental Hypertension, 2018,40(3):207-212.
- [6] 吴佩,王红. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与原发性高血压关系的研究进展 [J]. 广东医学, 2015,36(18):2913-2915.
- [7] AMRAINMIDOUN A, KIANDO S R, TREARD C, et al. The relationship between *MTHFR* C677T gene polymorphism and essential hypertension in a sample of an Algerian population of Oran city [J]. International Journal of Cardiology, 2016, 225: 408-411.
- [8] 张旺德,何燕,赵孝梅,等. 内皮型一氧化氮合成酶基因 rs3918181 多态性与贵州省苗族、布依族原发性高血压的关系 [J]. 临床心血管病杂志, 2017,33(5):443-447.
- [9] SOLEX, GUINO E, VALLS J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies [J]. Bioinformatics (Oxford, England), 2006, 22(15): 1928-1929.
- [10] 李凌,周婕,徐莉娜,等. 贵州省城乡高血压病流行现状 [J]. 中国健康教育, 2014, 30(5):407-410.
- [11] GOYETTE P, SUMNER J S, MILOS R, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification [J]. Nature Genetics, 1994, 7(2): 195-200.
- [12] 赵春丽,张先位,韦永强,等. 广西黑衣壮族高血压人群同型半胱氨酸及其代谢酶 *MTHFR* C677T 多态性研究 [J]. 广西医科大学学报, 2019,36(4):570-573.
- [13] LIU Y, LI K, VENNERS S A, et al. Individual and joint associations of methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and plasma homocysteine With dyslipidemia in a Chinese population with hypertension [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017,27(6):287-293.
- [14] 彭鸣. 高血压病患者的血同型半胱氨酸结果分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017,17(39): 138.
- [15] CAI W, YIN L, YANG F, et al. Association between Hcy levels and the CBS844ins68 and *MTHFR* C677T polymorphisms with essential hypertension [J]. Biomedical Reports, 2014, 2(6): 861-868.
- [16] GHONGOMU S M, NGOLLE N E, MOULION R N, et al. Association between the *MTHFR* C677T gene polymorphism and essential hypertension in South West Cameroon [J]. Genetics & Molecular Research Gmr, 2016, 15(1):1-9.
- [17] WU Y L, HU C Y, LU S S, et al. Association between methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) C677T/A1298C polymorphisms and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis [J]. Metabolism-clinical & Experimental, 2014, 63(12): 1503-1511.
- [18] 姚蕊,张会敏,张俊蕾,等. 河南汉族原发性高血压患者 *MTHFR* 基因 C677T 多态性位点检测 [J]. 中国老年学杂志, 2013,33(5):1001-1003.
- [19] HUSEMOEN L L N, SKAABY T, JRGENSEN T, et al. *MTHFR* C677T genotype and cardiovascular risk in a general population without mandatory folic acid fortification [J]. European Journal of Nutrition, 2014, 53(7): 1549-1559.
- [20] 吴自强,徐韞健. 华南地区汉族人群亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2016,37(13):1791-1792.
- [21] 田进海,何亚琴,于晶晶,等. *MTHFR* 基因 rs1801133 位点多态性与银川市体检人群高血压的相关性分析 [J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(8):13-18.
- [22] FANG L, SONG J, MA Z, et al. Prevalence and characteristics of hypertension in mainland Chinese adults over decades: a systematic review [J]. Journal of Human Hypertension, 2014,28(11):649-656.
- [23] BAYRAMOGLU A, KUCUK M U, HALIL B G, et al. Is there any genetic predisposition of *MMP-9* gene C1562T and *MTHFR* gene C677T polymorphisms with essential hypertension [J]. Cytotechnology, 2015, 67(1):115-122.

- from an investigation study of a household[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(1): 1–14.
- [2] ZHANG A H, WAN G. Polymorphism in the ERCC2 codon 751 is associated with arsenic-induced premalignant hyperkeratosis and significant chromosome aberrations[J]. Carcinogenesis, 2007, 28(3): 672–676.
- [3] STATES J C, SRIVASTAVA S, CHEN Y, et al. Arsenic and Cardiovascular disease[J]. Toxicol Sci, 2009, 107(2): 312–323.
- [4] WANG P, YUAN Z, ZHANG H T, et al. Analysis of arsenic content in drinking water of rural residents in qian-guo county, Jilin Province[J]. Chinese Journal of Control of Endemic Diseases, 2013, 28(3): 215–216.
- [5] ZHANG Y, LUO J, HUANG N H, et al. Influence of *Ganoderma lucidum* triterpenoids on learning memory function and ACh content in Alzheimer disease model rat[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(16): 172–175.
- [6] ZHANG Y, LUO J, ZHANG X Y, et al. Effects of *Ganoderma lucidum* triterpenoids on learning and memory function in aging mice Induced by D-galactose[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science), 2007, 27(8): 969–971.
- [7] QIN W J, GUANDF, SHIHJ, et al. Arsenic poisoning induced toxicity and oxidative stress in rat striatum neurons and liver tissues[J]. Journal of Shihezi University (Natural Science), 2017, 35(3): 339–343.
- [8] PERVEEN H, DASH M, KHATUN S, et al. Electrozymographic evaluation of the attenuation of arsenic induced degradation of hepatic SOD, catalase in an in vitro assay system by pectic polysaccharides of *Momordica charantia* in combination with curcumin[J]. Biochem Biophys Rep, 2017, 11(3): 64–71.
- [9] GAOT, WANG Z, CHEN Z M, et al. Oxidative stress and autophagy mediated by reactive oxygen species[J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2018, 45(3): 656–662.
- [10] QIN W J, GUANDF, XING G Q, et al. Impact of NaAsO_2 poisoning on rat hippocampal neurons and the kidney function[J]. Chinese General Practice, 2017, 20(26): 3246–3250.
- [11] DARIJA C, ŽELJKO K. Antitumour, antimicrobial, antioxidant and antiacetylcholinesterase effect of *Ganoderma lucidum* terpenoids and polysaccharides: a review[J]. Molecules, 2018, 23(3): 649–670.
- [12] YANG Q M, SHEN Y J, BAO X R. Chinese herbal Dan-hong protects renal injuries by attenuating oxidative stress in experimental early chronic kidney disease[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2015, 16(9): 767–770.
- [13] WANG X L, LIU J G, LIU M X, et al. Effects of huan-nao yicong decoction on the oxidative stress and anti-aging in aging rats with cognitive impairment[J]. Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine, 2013, 32(11): 820–825.

(2020-01-03 收稿, 2020-02-21 修回)

中文编辑: 刘平; 英文编辑: 丁廷森

(上接第 276 页)

- [24] 吴子瑜, 李小明, 郭太林, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性及血清同型半胱氨酸水平与福州汉族原发性高血压患者的相关性研究[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(29): 10–12, 15.
- [25] 吴利, 陈少金, 黎元莉, 等. 三亚市汉族和黎族女性 *MTHFR* 与 *MTRR* 基因多态性分布特征[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(1): 28–32.
- [26] YANG B, FAN S, ZHI X, et al. Geographical and ethnic distribution of *MTHFR* gene polymorphisms and their associations with diseases among Chinese population[J]. Clinical Genetics, 2016, 92(3): 243–258.

(2020-01-02 收稿, 2020-02-18 修回)

中文编辑: 文箴颖; 英文编辑: 赵毅