

理论探讨

从易感基因多态性探讨原发性高血压病 中医证候实质的思考

董昌武* 高尔鑫*

摘要 认为基因背景可能是证候形成的主要原因之一,基因的这种细微差异决定其生物行为出现极大的变化。运用基因组技术寻找不同中医证型中相关基因表达谱的差异表达,对研究中医证型的实质及指导临床用药有重大的意义。

主题词 高血压/遗传学 易感性与特异性 @ 易感基因多态性

Thinking of Study on TCM Syndrome Essence of Hypertension from Susceptible Gene Polymorphism

Dong Changwu, Gao Erxin

(Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038)

Abstract It is considered that gene background is possibly one of the main causes of syndrome formation, and this fine difference of genes determines great changes of biological behavior. Applying genome techniques to search for differential expression of correlative gene expression profile in TCM syndrome differentiation is of important significance for study of essence of TCM syndrome types and guiding clinical medication.

Key Words Hypertension/genetics susceptibility and specificity; @ Susceptible gene polymorphism

原发性高血压(EH)是一种由遗传因素和环境因素共同作用而引起的多基因遗传性疾病。随着分子生物学技术和生物信息学的发展,对EH易感基因的研究已成为EH发病机理研究的热点之一^[1]。

1 EH 中医证候与易感基因多态性的内在联系

辨证是中医治疗的核心内容之一。证候是疾病发展过程中某一阶段的病机概括,是机体内因和环境外因综合作用的反应状态,并随着病程的发展而发生相应变化。现代发病学也已由单基因病的研究,转向常见病、多发病的相关基因的多基因调控紊乱的研究,疾病发生过程是相关基因与内外环境相互作用的结果,表现为多基因复杂性状和动态演变过程,与中医学以证候概括发病过程的认识方法有显著的相似之处,证候既然是有规律的病理表现,就必然有其物质基础支配机制,而这种物质基础就有可能反映在基因组水平上。

基因背景可能是证候形成的主要原因之一,它们都是依赖有特异编码的基因产物起作用,正是由于这种基因的细微异常,决定其生物行为出现极大的变化。因此,辨证如结合个体基因有助于提高辨证的可信度和准确度,运用基因组技术寻找不同中医证型中的相关基因表达谱差异表达,对研究中医证型的实质、中医证型的基因诊断及指导临床用药有重大的意义。目前快速发展的分子生物学技术为中医药研究的大量信息

分析提供了技术手段,通过对疾病的中医证候基因组学特征的研究,探索疾病证候、基因组学之间的关系,从同一疾病不同证候和同一证候不同疾病的基因表达谱差异比较中寻找证候的共同性和差异性,建立一个“证候-基因表达谱”,从而揭示中医证候的科学内涵,并为其客观化诊断提供依据和方法^[2]。

EH作为一种遗传异质性疾病,具有延迟外显性,不同种族、不同个体,其决定EH发生的基因可能不同,EH各种易患基因的多态性在人群中的分布状态就构成了EH复杂的遗传异质性基础。明确高血压病异质性的原因是临床走向个体化治疗的必经之路,EH的群体遗传学研究不仅能够利用EH基因多态性在基因水平上对EH进行分类,而且可为基因治疗及个体化用药提供指导。中医辨证以前多为西方医学所忽视,而恰恰由于其整体性而非疾病特异性的特点,却可能成为探索这种疾病异质性的线索,因为这种具有整体性的症状、体征常常反映了患者的体质,而先天秉赋与遗传是决定体质形成和发展的内在重要因素。

2 EH 易感基因多态性与中医证候类型的多样性具有共同的作用背景

EH的发病是一组易感基因、一组环境因素以及不良生活方式共同作用的后果,不同患者的发病可能存在这些因素的不同组合,同时表型和基因型之间并不遵循经典的孟德尔遗传学规律。因此,通过对不同类型病例对照关联研究,能提供某一(些)基因变异与高

* 安徽中医学院,安徽省合肥市梅山路 103 号(230038)

收稿日期:2006-09-12

血压证候间关系的有用信息。据估计,参与血压调节和影响血压变化的因素中约 30%~50%属于遗传因素识别 EH 相关基因,是高血压基因研究领域中的首要和关键问题^[3~4]。在基因多态性与高血压相关研究中,以血管紧张素原(AGT)、血管紧张素转换酶(ACE)、血管紧张素 II(Ang II)的 I 型受体、上皮钠通道 EnaC、肾上腺素能受体、内收蛋白-adducin、G 蛋白 3 个亚单位 GNB3 等基因的研究较多^[5]。其中肾素-血管紧张素系统(RAAS)可通过多种途径影响血管容积、心血管重塑和体内盐、水代谢平衡,因而在调节血压方面起着关键作用。RAAS 的异常变化在高血压的发生、发展和靶器官损害方面起着重要作用。从总体上看 RAAS 主要由肾素、血管紧张素原、血管紧张素转换酶、血管紧张素、血管紧张素受体组成。其中任一成分功能的异常或表达量的改变必将在高血压病理过程中发挥重要的作用,有关 RAAS 系统基因多肽性的研究一直是 EH 相关基因研究的重点。用 RAAS 系统作为研究高血压遗传学的模式系统具有诱人的前景,因为相对于其它系统,其中间表型可以直接描述。这种模式系统适合于以下程序:首先,在中间表型的基础上,用连锁分析来明确候选区域位点,其次用血压作为终表型进行关联分析。因此,编码该系统的各个基因就成为研究 EH 遗传基础很有吸引力的候选基因,应当致力于研究 RAAS 系统中基因与基因之间的相互作用。

RAAS 系统基因多肽性在不同种族人群具有明显的差异性已被越来越多的研究所证实,如肾素(REN)作为 RAAS 系统激活的限速酶,可特异性地切割血管紧张素原 N 端第 10 与第 11 号氨基酸之间的肽键,使血管紧张素原变为血管紧张素。很多研究者分析了肾素基因与高血压的相关性,但两者关系仍无一致性结论,其原因可能与种族差异和对象选择方法不同有关^[6]。而 AGT 是系统最重要的组成成分,是血管 RAAS 活性物质,又是血管紧张素的唯一前体物质。血管中 AGT 的浓度从根本上影响着血管紧张素 I 和血管紧张素 II 的生成,因而对于血管抗性和血压的维持发挥着重要作用。它是目前最有代表性、研究最多的血压调节候选基因。Caulfield 等^[7]的研究表明,英国的 63 个高血压受累同胞对家庭中,AGT 基因与高血压明显相关,但是突变体却与 235T 高血压无明显相关。Niu 等^[8]用传递不平衡(TDT)的方法对安徽省的 315 个核心家系进行研究,结果并不支持 M235T 和 T174M 和原发性高血压易感基因连锁。周玲等^[9]在对 AGT 基因 T174M 多态性与新疆哈萨克族人高血压相关性分析研究中也得出类似的结论。

ACE 为一含锌膜蛋白成分,是 RAAS 系统重要的酶,是血管紧张素 I(Ang I)转换为 Ang II 和缓激肽灭活的关键酶。在高血压的发生发展过程中起着重要作用,是高血压病的候选基因。有关 ACE 基因插入/缺失(I/D 型)多态性与高血压发病的关联近年来受到研究者们的关注。其不仅与种族人群分布有着密切的相关性,而且人体 ACE 不同的基因型与体内循环中 ACE 也与 Ang II 的水平有关^[10~11]。

RAAS 基因的多态性除了不同种族的人群存在差异之外,还与年龄、性别、病理状态等有着密切的关联性^[12],这些因素的差异性不同研究者得出不同结论甚至相反结论的原因所在,这也正是构成不同中医证候类型的主要因素,因此,高血压易感基因多态性与 EH 中医证候类型的多样性存在着共同的作用背景。

3 EH 易感基因多肽性与中医证候的相关性的研究思路

有关 RAAS 基因多肽性与 EH 中医证候的相关性研究目前开展的较少,国内仅有卢全生等根据中医辨证分型标准,将 206 例高血压患者进行辨证分型,比较其 AT1R 基因 A1166C 多态性的分布,结果发现,AT1R 不同基因型在各证型间分布差异无显著性意义,AT1R 基因型分布对中医辨证分型可能没有影响。但由于 C 等位基因在亚洲人群中分布频率较低,因此,应进一步扩大样本量来证实^[13]。

原发性高血压作为复杂性疾病,其发病涉及多个微效基因。这种基因变异的数目多、频率高,但作用弱、单个基因变异的影响不足以引起高血压,需要多个基因的联合作用才导致高血压。所以只有多个微效基因(有害的和保护性的)变异的综合作用达到某一阈值时,在环境因素的参与下,个体才会发病。因此,对于 EH 的分子遗传学研究,多个候选位点等位基因变异的组合可能比单一位点的变异更具重要意义。RAAS 基因以点突变、插入、缺失及不同数目串联重复等不同形式的基因多态性是造成高血压种种异质性差别的重要原因之一,目前 RAAS 相关基因间的组合研究、基因与机体内环境的关系越来越受到重视。

我们前期在高血压病证候的研究中以神经-内分泌-免疫(NEI)调节网络为切入点,从多角度探讨了阴虚高血压大鼠模型(2K1C-RHR)的免疫细胞因子、内分泌激素、神经递质(神经肽)等微观指标的变化规律及其相互关系^[14],论证了 2K1C-RHR 存在着 NEI 调节网络紊乱,主要表现为 SP、VIP、CGRP 含量降低,IL-1、IL-2 降低,TNF 升高,血管活性物质 TXB₂ 升高,6-Keto-PGF₁ 降低,同时存在 AT II 受体 mRNA 在

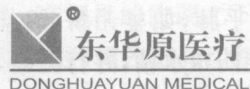
淋巴细胞上的超表达,这种超表达是否与其基因多肽性有着一定的联系,值得进一步深入研究。

证是涉及到当时人的精神状态、体内神经体液因素、免疫机能状态等及其与致病因素之间相互作用,彼此制约的整体调节的综合反映,它关系到体内各系统功能的相互整合,而非某一系统某一指标的改变^[15]。同时证候必然带有各自体质的特点,体质又是证候形成的基础,体质与证之间存在着固有的相属性、潜在相关性、从化相应性,而且目前对体质与证候的诊断方法都是中医学传统的望、闻、问、切方法,体质诊断标准较证候更难以确定^[16~17],因此,以基因多肽性与证候类型的相关研究为重点,联系高血压不同证候患者的生活习性、年龄结构、机体功能状态以及高血压密切相关的体液因素进行关联性分析,将可能揭示高血压证候及体质的科学内涵。

参考文献

- 1 李菁,孙宁玲.原发性高血压与血管紧张素转换酶基因 D/I 多态性的研究.中日友好医院学报,2005,19(1):19~21.
- 2 张呈,谢雁鸣.后基因组时代中医药研究思路方法新探.中医学刊,2001,19(5):426~442.
- 3 朱鼎良.开展高质量的高血压基因多态性关联研究.高血压杂志,2004,12(1):2~3.
- 4 Ward R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In: Hypertension: pathophysiology diagnosis and management. New York: Raven Press, 1990: 81~100.
- 5 朱鼎良.高血压基因研究及应用前景.临床内科杂志.2004,21(1):7~8.

- 6 布艾加尔·哈斯木,中山智祥,胡大一.肾素基因错义突变与原发性高血压的相关性研究.同济大学学报(医学版).2005,26(2):17~20.
- 7 Caulfield M, Lavender P, Farrall M, et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. N Engl J Med, 1994, 330(23): 1629~1633.
- 8 Niu T, Yang J, Wang B, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms M235T/T174M: no excess transmission to hypertensive Chinese. Hypertension, 1999, 33(2): 698~702.
- 9 周玲,李南方,王新玲,等. AGT 基因 T174M 多态性与新疆哈萨克族人高血压相关性分析.医学分子生物学杂志.2005,2(3):162~165.
- 10 Jalil JE, Crudova S, Ocaranza M, et al. Angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and adrenergic response to exercise in hypertensive patients. Med Sci Monit, 2002, 8(8): 566~571.
- 11 Diequez-Lucena JL, Aranda-Lara P, Ruiz-Galdon M, et al. Angiotensin I-converting enzyme genotypes and angiotensin II-receptors. Response to therapy. Hypertension, 1996, 28(1): 98~103.
- 12 宋卫华,党爱民,刘国仗.原发性高血压相关基因研究进展.中国分子心脏病学杂志.2005,2(5):500~502.
- 13 卢全生,雷燕,陈可冀等. AT1R 基因多态性与原发性高血压中医证型及降压中药疗效的关系.中国中西医结合杂志.2005,25(8):682~684.
- 14 董昌武,高尔鑫.从微观整体探讨中医药治疗高血压左室肥厚的研究思路.中国中医基础医学杂志.2003,9(11):9~10.
- 15 董昌武,廖圣宝,高尔鑫.从人体机能的整体调节探讨中医证的研究.中国医药学报.2000,15(3):9~11.
- 16 张伟荣,张庆彝.略论体质病理学的基因研究.中国中医基础医学杂志.2002,8(3):103~104.
- 17 陈鹏.基因多态性与中医辨证关系研究的回顾与思考.中国中西医结合杂志 2003,23(11):852~854.



YZN-50多功能真空(提取 分离 蒸馏)浓缩机

留驻精华,留驻健康

适用范围

广泛适用于诊所、药店、中医院、综合医院、药物研发、临床应用、研究机构、食品饮料加工业、化工行业等及其分支行业的制剂室、实验室、中试阶段研究、小批量生产以及为终端客户服务。

主要功能

- 真空低温煎药;
- 蒸馏浓缩中药,制作膏剂、粉剂;
- 有机溶剂提取(酒精、乙醚等);
- 果酱、凝胶体(成冻体)等的低温浓缩和提取;
- 芳香剂的提取、各种精油成分的分离;
- 红参制造功能(蒸熟和炖)等。



北京东华原医疗设备有限责任公司

电话: 010-89718013

传真: 010-89718021

地址: 北京市中关村昌平科技园区振超路1号

邮编: 102200

网址: www.donghuagroup.com



通过ISO9001: 2000和ISO13485: 2003认证的企业

全国免费咨询热线: 800-810-0359

Chinese Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net