

白细胞介素 1 β 基因-511C/T 多态性与云南省彝族人群原发性高血压相关

杨彤¹, 徐源¹, 濮兴云¹, 马毅婷¹, 杨静¹, 舒芯², 彭红瑜², 吴艳瑞², 龙莉^{2*}

昆明医科大学 1. 基础医学院; 2. 细胞生物学和医学遗传学系, 云南昆明 650500

摘要:目的 探讨白细胞介素 1 β 基因-511C/T 多态性与云南省彝族人群原发性高血压的相关性。方法 用 PCR-RFLP 技术对云南省晋宁县双河乡 85 例彝族原发性高血压患者 (EH 组) 和 106 例彝族健康人 (对照组) 的白细胞介素 1 β 基因-511C/T 基因多态性进行检测, 通过 SPSS 27.0 软件分析基因型频率和等位基因频率, 并进行关联性分析。结果 EH 组中白细胞介素 1 β 基因的突变位点 511 的 CC、CT、TT 基因型频率分布分别为 18.82%、44.71%、36.47%, 对照组中分别为 5.66%、26.42%、67.92%。2 组的基因型频率相比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。EH 组 C、T 等位基因频率分别为 41.18%、58.82%, 对照组 C、T 等位基因频率为 18.87%、81.13%。等位基因在 2 组间的频率差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。分别计算男性和女性的基因型频率与等位基因频率, 2 者都具有统计学差异 ($P < 0.05$)。结论 白细胞介素 1 β 基因-511C/T 多态性分布与云南省彝族人群原发性高血压发病存在相关性, 是云南彝族原发性高血压的遗传易感基因。

关键词: 白细胞介素 1 β ; 原发性高血压; 彝族

中图分类号: R544.1 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.12.1651

Correlation between interleukin 1 β -511C/T polymorphism and essential hypertension in the Yi ethnic group of Yunnan province

YANG Tong¹, XU Yuan¹, PU Xingyun¹, MA Yiting¹, YANG Jing¹, SHU Xin²,
PENG Hongyu², WU Yanrui², LONG Li^{2*}

1. School of Basic Medical Sciences;

2. Department of Cell Biology and Medical Genetics, Kunming Medical University, Kunming 650500, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between interleukin 1 β gene -511C/T polymorphism of and essential hypertension in the Yi ethnic group of Yunnan province. **Methods** -511C/T polymorphism of interleukin 1 β gene was detected by PCR-RFLP in 85 Yi patients with essential hypertension (EH group) and 106 Yi healthy people (control group) in Shuanghe Township, Jinning County, Yunnan Province. Genotype and allele frequencies were analyzed by SPSS 27.0 software, and association analysis was performed. **Results** The frequency distribution of CC, CT and TT genotypes at the mutation site 511 of the IL-1 β gene in EH group was 18.82%, 44.71% and

收稿日期: 2024-04-11 修回日期: 2024-07-08

基金项目: 云南省基础研究计划昆医联合专项 (2019FE001-021); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项 [2018FE001(-188)]; 昆明医科大学大学生创新性实验计划 (2022JXD335)

* 通信作者 (corresponding author): longli@kmmu.edu.cn

36.47%, respectively, and it was 5.66%, 26.42% and 67.92% in the control group. The difference in genotype frequency between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The allele frequency of C and T in EH group was 41.18% and 58.82%, respectively, and the allele frequency of C and T in control group was 18.87% and 81.13%. The frequency difference of alleles between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Both genotype frequency and allele frequency found in males and females had statistical differences ($P < 0.05$).

Conclusions The distribution of IL-1 β gene -511C/T polymorphism is related to the incident of essential hypertension among the Yi ethnic group Yunnan Province, and is the susceptibility gene of the Yi ethnic group to essential hypertension.

Key words: interleukin 1 β ; essential hypertension; the Yi ethnic group

原发性高血压(essential hypertension, EH)是一种复杂的多基因遗传疾病,在遗传和环境的作用下发生。然而,其发病机制目前尚未完全阐明。近年来发现,慢性炎症反应和心血管系统疾病的发生与发展之间存在着紧密的联系^[1]。而白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)是重要的炎性细胞因子,IL-1 β 主要参与免疫细胞的激活、调节和局部炎症反应,一方面能够促进淋巴细胞和造血细胞的增殖分化,另一方面能够调节B细胞与T细胞的免疫功能,同时也具有抗肿瘤作用。研究显示,部分高血压患者被检测出较高的IL-1 β 血清水平^[2],而降低IL-1 β 的血清水平,能降低血压。彝族是云南省的主要少数民族之一,云南彝族原发性高血压患病率为13.43%,男性患病率为18.84%,女性患病率为11.25%,远远高于1991年卫生部报道的3.23%^[3],而国内外对云南彝族高血压易感基因的研究较为少见,至今尚未有关于IL-1 β 基因511C/T多态性与云南彝族高血压的相关性的研究。因此,本实验将通过PCR-RFLP技术对白细胞介素1 β 基因-511C/T多态性在云南彝族人群中的分布进行检测,以此来探究其与原发性高血压的易感性是否有关联,为云南彝族高血压的防治提供依据。

1 材料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象:样本源自2007年1月至2008年11月收集的云南省晋宁县双河乡彝族居民^[4],年龄分布在19~84岁之间,测定研究对象的身高、体质量、腰围、臀围、收缩压和舒张压。EH组诊断标准为:收缩压 >140 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)和(或)舒张压 >90 mmHg,不同时间点诊断3

次;纳入对照组的标准为:收缩压 <140 mmHg和舒张压 <90 mmHg^[5]。原发性高血压患者(EH组共计85例,包括男性29例和女性56例。血压正常者(对照组)共计106例,包括男性39例和女性67例。这两组患者皆排除了继发性高血压、糖尿病、脑血管疾病、冠心病等能引起血压升高的疾病,且EH组与对照组的年龄和性别分布无显著差异。

1.1.2 试剂(盒)引物 1.1 \times T3 Super PCR Mix、1 \times TAE和Goldview(北京擎科生物科技有限公司);CutSmart Buffer和限制性核酸内切酶Ava I(New England Biolabs公司);琼脂糖(BIOFROXX公司);6 \times Loading Buffer和DL 500 DNA marker(TaKaRa公司)。

1.2 方法

1.2.1 DNA的提取:从外周静脉采集2 mL血液,采用EDTA作为抗凝剂,分离白细胞后进行低渗溶血处理,随后使用酚-氯仿有机抽提法提取DNA,最后用TE缓冲液进行溶解,并进行分组编号,将样本保存在-20 $^{\circ}$ C。

1.2.2 目的片段PCR的扩增:1)反应体系:总体积20 μ L,模板DNA 0.5 μ L,上下引物各0.5 μ L,1.1 \times T3 Super PCR Mix 17.5 μ L。正向引物:5'-TGGCATTGATCTGGTTCATC-3';反向引物:5'-GTTT AGG AATCTTCCCACTT-3'。2)扩增条件:95 $^{\circ}$ C 5 min;95 $^{\circ}$ C 40 s,52 $^{\circ}$ C 40 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,共30个循环;最后72 $^{\circ}$ C 10 min,PCR产物置4 $^{\circ}$ C保存备用。3)用2%琼脂糖凝胶电泳产物,Bio-Rad凝胶成像系统拍照后,鉴别目的条带。

1.2.3 基因型的鉴别:酶切体系20 μ L,PCR产物12 μ L,限制性核酸内切酶Ava I 0.5 μ L,Cut Smart缓冲液2 μ L,双蒸水5.5 μ L补足体系。在37 $^{\circ}$ C的

水浴锅中进行酶切反应 30 min。随后将反应产物进行 3% 琼脂糖凝胶电泳, Bio-Rad 凝胶成像系统拍照后, 鉴别基因型。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。采用 χ^2 检验比较 2 组的基因型频率和等位基因频率, 利用哈迪-温伯格 (Hardy-Weinberg) 平衡检测样本基因是否具有群体代表性; 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验进行组间比较, 采用 χ^2 检验进行计数资料比较; 分析结果均以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料分析比较

EH 组与对照组相比, 体质指数 (body mass index, BMI)、腰臀围比 (waist to hip ratio, WHR) 和脉压指数 (pulse pressure index, PPI) 均具有统计学差异 ($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 EH 组和对照组的一般临床资料分析比较

Table 1 Analytic comparison of general clinical data between the EH group and the control group

group	n	BMI/(kg/m ²)	WHR	PPI
control	106	20.86 \pm 3.00	0.83 \pm 0.63	0.34 \pm 0.69
EH	85	22.20 \pm 3.33*	0.86 \pm 0.62**	0.39 \pm 0.75**

BMI, body mass index; WHR, waist to hip ratio; PPI, pulse pressure index; * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$ compared with control.

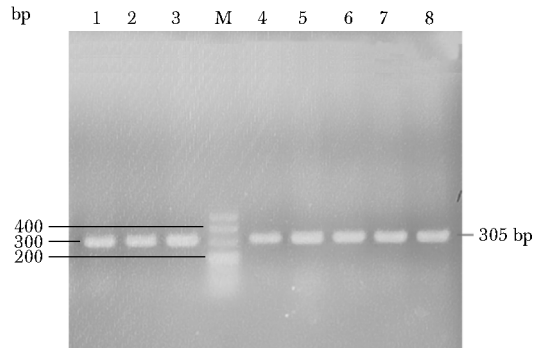
2.2 Hardy-Weinberg 平衡检测

通过哈迪-温伯格遗传平衡检验白细胞介素 1 β 基因-511C/T 位点在 EH 组和对照组中的基因型分布频率, 均符合哈迪-温伯格遗传平衡, 具有群体代表性 (EH 组: $\chi^2 = 0.51, P > 0.05$; 对照组: $\chi^2 = 2.00, P > 0.05$)。

2.3 IL-1 β 基因-511C/T 位点基因型鉴定

经琼脂糖电泳后得到 305 bp 的 PCR 扩增产物片段 (图 1)。若 T 置换为 C, 则产生适合 *Ava* I 的酶切位点, 酶切后会产生 191 bp、114 bp 两种新片段。若没有发生置换, 则无此酶切位点, 扩增产物的长度仍为 305 bp。所以 TT 基因型会产生 305 bp 一个片段, CT 基因型会产生 305 bp、191 bp 和 114 bp 共 3 个片段, CC 基因型会产生 191 bp、

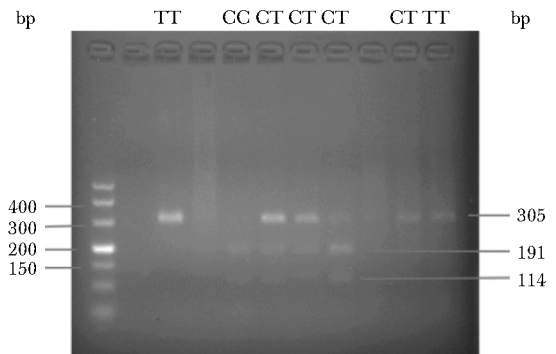
114 bp 共 2 个片段, 由此可以根据电泳图鉴别出所有的基因型 (图 2)。



M, DL500 DNA marker; 1-8, PCR products from different DNA samples.

图 1 IL-1 β 基因-511C/T 位点 PCR 产物

Fig 1 IL-1 β gene-511C/T site PCR product



M, DL500 DNA marker; CC, CT, TT, three genotypes produced by *Ava* I enzyme digestion.

图 2 IL-1 β 基因-511C/T 位点不同基因型

Fig 2 Different genotypes of IL-1 β -511C/T gene locus

2.4 IL-1 β 基因-511C/T 多态性在彝族 EH 组与对照组中的分布比较

在云南彝族的 EH 组和对照组人群中直接计算白细胞介素 1 β 基因-511C/T 位点的基因型和等位基因频率, 并进行比较 (表 2)。总体而言, 在 EH 组和对照组之间, IL-1 β 基因-511C/T 位点的基因型和等位基因的频率分布差异都具有统计学意义 ($P < 0.001$)。在男性群体和女性群体中分别计算, 两组的基因型与等位基因频率分布差异也均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

在代谢综合征发生和进展中, 炎症因子发挥着

表 2 EH 组和对照组 IL-1 β 基因-511C/T 多态性基因型和等位基因频率分布的对比分析Table 2 Comparative analysis of genotype and allele frequency distribution of IL-1 β -511C/T polymorphism in EH group and control group

group	n	genotype			allele gene	
		CC	CT	TT	C	T
male						
control	39	4(10.26)	11(28.21)	24(61.54)	19(24.36)	59(75.64)
EH	29	5(17.24)	15(51.72)*	9(31.03)	25(43.10)	33(56.90)
female						
control	67	2(2.99)	17(25.37)	48(71.64)	21(15.67)	113(84.33)
EH	56	11(19.64)**	23(41.07)**	22(39.29)**	45(40.18)**	67(59.82)**
total						
control	106	6(5.66)	28(26.42)	72(67.92)	40(18.87)	172(81.13)
EH	85	16(18.82)**	38(44.71)**	31(36.47)**	70(41.18)**	100(58.82)**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$ compared with control.

重要作用^[6]。而越来越多的研究表明慢性炎症反应的发生和发展与心血管疾病的相关性较高^[7-8]。研究发现,IL-1 β 作为促炎性反应重要的细胞因子之一,不仅能上调 1 型血管紧张素 II 受体的表达^[9],而且能通过与血管炎性相关的几个白细胞亚群上的特异性受体结合,发挥其促炎作用^[10],最终导致血压升高。所以炎症因子可能是原发性高血压发病机制中比较关键的一个环节。

从一般临床资料比较结果来看,超重、脂肪堆积于腰腹部的彝族个体更容易患高血压。本研究发现,在白细胞介素 IL-1 β 基因-511C/T 多态分布在云南彝族原发性高血压患者与血压正常人群的比较中,具有显著差异。基因型为 CC+CT 的个体更容易患原发性高血压,并且患病风险约为基因型为 TT 个体的 2.039 倍,因此原发性高血压的易感风险可能是 CC/CT 基因型。这与李艳^[11]等人对湖北省汉族的研究发现携带 CT 基因型的个体罹患 EH 危险性可增加

2.54 倍的结果相一致。在本次实验中,云南彝族女性群体中高血压患者基因型 CC/CT 比对照组的分布频率更高。但在对川南地区汉族人群的人基因 IL-1 β 基因-511 T/C 位点与高血压的相关性研究中,高嫡臻^[12]等人的研究结果反而是 TT 基因型的舒张压、收缩压有着更明显升高,这与本实验的研究结果不同。原因可能是在不同的族群和地域之间 IL-1 β 基因-511C/T 多态性存在差异。不同的结果的出现也可以帮助我们更进一步的研究白细胞介素 1 β 基因的群体遗传学和相关疾病的发病机制。

综上所述,本研究结果表明 IL-1 β -511C/T 多态与云南彝族原发性高血压发生存在相关性,同时 CC+CT 基因型可能是原发性高血压的遗传易感基因型。由于原发性高血压受多种因素影响,同时本研究样本有限,所以关于该基因在原发性高血压的发病机制中的具体作用还有待于更多地区、更多样本的研究。

参考文献:

- [1] Suzuki K. Chronic inflammation as an immunological abnormality and effectiveness of exercise [J]. *Biomolecules*, 2019, 9:223. doi: 10.3390/biom9060223.
- [2] 宋晓洁,冯伟平,韩雪娇,等. IL-1 β 及 BDNF 水平变化与高血压脑出血患者脑水肿的关系 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16: 6144-6147. doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.31.038.
- [3] 杨智丽,郭跃,高路,等. 中国云南彝族人群高血压患病调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 9:817.
- [4] 龙莉,莫艳萍,何永蜀,等. 血管紧张素转换酶基因 I/D 多态性在云南省彝族人群中的分布 [J]. *昆明医学院学报*, 2009, 30:46-49. doi: 10.3969/j.issn.1003-4706.2009.07.011.
- [5] 吴艳瑞,杨红菊,李茜,等. 云南汉族 ATP2B1 基因标签 SNPs 与原发性高血压的关系 [J]. *基础医学与临床*, 2015, 35: 1617-1621. doi: 10.16352/j.issn.1001-6325.2015.12.006.

- [6] 李绍臣,王建文,郭琳娜,等.炎症相关因子在代谢综合征形成中的作用研究[J].陕西医学杂志,2016,45:560-562.doi:10.3969/j.issn.1000-7377.2016.05.021.
- [7] 高源,郑刚,齐靖,等.NLRP3 炎性小体在心脏病发病中的作用研究进展[J].基础医学与临床,2023,43:1162-1166.doi:10.16352/j.issn.1001-6325.2023.07.1162.
- [8] 项荣,严经纬,范亮亮,等.动脉粥样硬化中炎性反应与内质网应激的相互作用[J].基础医学与临床,2014,34:253-256.doi:10.16352/j.issn.1001-6325.2014.02.014.
- [9] Devorah G, T R C, Nissi V, *et al.* IL-1beta and TNF-alpha upregulate angiotensin II type 1 (AT1) receptors on cardiac fibroblasts and are associated with increased AT1 density in the post-MI heart. [J]. J Mol Cell Cardiol, 2005, 38: 505-515. doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.12.015.
- [10] Krishnan, M. S, Sobey, *et al.* IL-1 beta and IL-18: inflammatory markers or mediators of hypertension? [J]. Br J Pharmacol, 2014, 171: 5589-5602. doi: 10.1111/bph.12876.
- [11] 李艳,徐朴,张平安,等.白细胞介素-1 基因多态性与高血压易感性的研究[J].中华医学遗传学杂志,2004,5:75-77.doi:10.3760/j.issn:1003-9406.2004.05.020.
- [12] 高婧臻,曹勇,陈庄,等.白细胞介素 1 β -31 和 511 基因多态性与原发性高血压的相关性[J].广东医学,2019,40:2601-2605.doi:10.13820/j.cnki.gdxy.20191224.

书 评

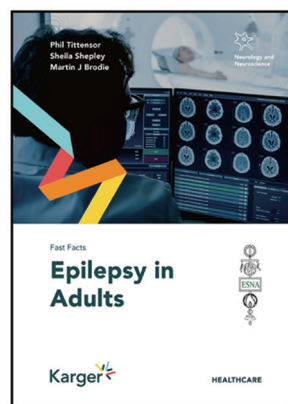
《成人癫痫》 Epilepsy in adults Karger (2023)

癫痫是一种常见的神经系统慢性疾病,其诊断和长期管理具有较大挑战性。本书共 11 章,分别针对成人癫痫的流行病学及预后、癫痫发作及综合征分类、病因学、诊断及鉴别诊断、药物及非药物治疗、癫痫持续状态及特定人群管理等内容进行论述。

本书作者均是临床实践经验丰富的医生及护士。书中既有对癫痫基础知识的介绍,也分享了很多独到的临床经验和实践技巧,使人豁然开朗。例如,在控制癫痫发作方面,除了规律服用药物之外,还强调患者保持健康生活方式(避免过度压力、劳累、情绪波动及饮酒等诱因)的重要性,国内医护容易忽视这方面的宣教。对于育龄期女性,指出超过 90% 癫痫女性可以生产出健康后代,但强调医患双方的预判意识、提前准备及全程配合才是成功关键。针对科研人员,书中提到值得深入研究的课题,例如,单药治疗失败后,是换成另一个单药还是添加另一个药物? 同时,也对人工智能(AI)、大数据分析的应用前景进行预测。

纵览全书,既有适合专业人员学习的基础理论及临床实践指导,也有供癫痫患者借鉴的有用资源。有些内容实用性较强,并提供了具体的线上评估“工具箱”(employers.epilepsy.org.uk)。书中末尾还提供了各种癫痫相关有用资源的网站链接。

本书内容深入浅出,语言简明易懂,既适合癫痫相关专业人士学习,也适合患者及家属阅读,是一本可读性及实用性均佳的简明著作。



金丽日 副教授

中国医学科学院北京协和医院神经内科

选自 中国医学科学院医学信息研究所/图书馆

国外医学新书评介 <http://bookreview.imicams.ac.cn/>