

· 临床研究 ·

母系遗传性高血压发病年龄特征及相关危险因素分析

陈曦, 刘昱圻, 蓝云峰, 杨洁, 李宗斌, 高进辽, 李洪*, 尹彤*

(解放军总医院老年心血管病研究所, 北京 100853)

【摘要】目的 探讨母系遗传性高血压(MIEH)发病年龄的特征及其相关危险因素。**方法** 选择具有母系遗传特征的高血压家系[家系A($n=104$)和家系B($n=19$)]及散发高血压病例($n=154$), 收集所有入选成员的人口统计学资料和高血压相关的临床资料。比较家系中不同传代的MIEH患者发病年龄; 散发高血压病例中MIEH患者($n=36$)分别与非MIEH者($n=118$)及正常对照者($n=36$)的发病年龄、临床环境相关危险因素和生化指标进行比较分析。**结果** 在家系A的14例MIEH患者中, 不同传代的高血压发病年龄分别为: 第Ⅱ代(62.0 ± 6.2)岁($n=4$), 第Ⅲ代(46.3 ± 5.8)岁($n=6$), 第Ⅳ代(23.3 ± 2.9)岁($n=4$)。家系B的6例MIEH患者中, 不同传代的高血压发病年龄分别为: 第Ⅰ代(58.0 ± 0.0)岁($n=1$), 第Ⅱ代(48.3 ± 7.6)岁($n=3$), 第Ⅲ代(37.5 ± 0.7)岁($n=2$)。在散发高血压病例中, MIEH患者平均发病年龄低于非MIEH的高血压患者($P<0.01$); MIEH患者与正常对照组体质指数($P<0.05$)、腰臀比($P<0.05$)、饮酒($P<0.05$)、肌酐水平($P<0.01$)差异均有统计学意义。**结论** MIEH具有早发和发病年龄逐代提前的特征; 遗传因素可能与高血压临床环境相关危险因素共同作用参与MIEH的发病和发展过程。

【关键词】 原发性高血压; 母系遗传; 年龄; 遗传早发; 危险因素

【中图分类号】 R541.3

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00006

Age-of-onset distribution and risk factors related to maternally inherited essential hypertension

CHEN Xi, LIU Yu-Qi, LAN Yun-Feng, YANG Jie, LI Zong-Bin, GAO Jin-Liao, LI Yang*, YIN Tong*

(Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To investigate the feature of age-of-onset of maternally inherited essential hypertension (MIEH) and the relative risk factors. **Methods** Two hypertensive pedigrees with the characteristics of MIEH [pedigree A ($n=104$) and pedigree B ($n=19$)] and individual hypertensive cases ($n=154$) were subjected in this study. Their demographic information and clinical data were collected. The age-of-onset, hypertension-associated environment, clinical risk factors and biochemical indices of MIEH ($n=36$), non-MIEH ($n=118$) patients and normal controls ($n=36$) were compared. **Results** Among the 14 MIEH patients from the pedigree A, the age-of-onset was (62.0 ± 6.2) years in generation II ($n=4$), (46.3 ± 5.8) years in generation III ($n=6$), and (23.3 ± 2.9) years in generation IV ($n=4$). Among the 6 MIEH patients from the pedigree B, the age-of-onset was (58.0 ± 0.0) years in generation I ($n=1$), (48.3 ± 7.6) years in generation II ($n=3$), and (37.5 ± 0.7) years in generation III ($n=2$). Among the individual hypertensive cases, the average age-of-onset of hypertension was lower in MIEH patients than in non-MIEH ones ($P<0.01$). There were significant differences in body mass index ($P<0.05$), waist to hip ratio ($P<0.05$), alcohol intaking ($P<0.05$) and creatinine level ($P<0.01$) between MIEH and healthy volunteers. **Conclusion** A progressively early age-of-onset by generation is observed as the characteristics of MIEH. Hereditary factors, probably combining with the clinical risk factors, participate in the early onset of and progress in MIEH.

【Key words】 essential hypertension; maternal inheritance; age; genetic early onset; risk factors

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81030002).

Corresponding author: LI Yang, E-mail: liyangbsh@163.com; YIN Tong, E-mail: yintong2000@yahoo.com

原发性高血压(essential hypertension, EH)作为心脑血管疾病的主要危险因素, 是目前危害人类

健康与生活质量的重大疾病之一。近年来, EH的发病率呈快速上升趋势, 尤其在发展中国家, 经济水

收稿日期: 2013-07-19; 修回日期: 2013-08-21

基金项目: 国家自然科学基金(81030002)

通信作者: 李洪, E-mail: liyangbsh@163.com; 尹彤, E-mail: yintong2000@yahoo.com

平逐渐提高、高热量食物摄入增多及运动量减少等因素加速了EH发病率的上升^[1]。既往EH遗传学的研究主要集中在核基因方面,现有报道表明在EH的家族遗传中,相当一部分患者具有母系遗传的特征^[2]。因此,母系遗传性高血压(maternally inherited essential hypertension, MIEH)研究是目前研究EH发病机制的新方向。前期已有大量针对EH的临床环境危险因素的相关研究^[3,4],但对于MIEH的临床环境危险因素研究较少。此外,有研究表明,部分母系遗传性疾病患者发病较早^[5,6]。因此,本研究旨在分析MIEH发病年龄特征及其相关危险因素,以便尽早采取干预措施,更有效地控制EH的患病率。

1 对象与方法

1.1 研究对象

家系A为居住在山西省洪桐县的5代104人,募集时间为2006~2007年;家系B为居住在河北省涿州市的4代19人,募集时间为2012年;散发高血压病例为连续收集的来源于山西省大同市灵丘县高血压高发地区的154人,另外同期还在该地区募集健康志愿者103人,募集时间为2011年。本研究方案已通过解放军总医院伦理委员会论证,入选者均接受知情同意,并签署知情同意书。

入选标准:符合《2004年中国高血压防治指南(实用本)》中的EH诊断标准。(1)有明确EH病史并且已服用降压药物治疗者;(2)未服用降压药物治疗,收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg^[7]。MIEH的定义是母亲患有EH,其子女均可能患病,但只有患病的女儿可将EH遗传给其下一代,而其儿子的下一代中没有EH患者^[8]。

1.2 一般情况调查

对所有成员的一般情况,包括:性别、年龄、高血压发病年龄、体质指数(body mass index, BMI)、腰臀比、家族史及临床环境因素(包括吸烟、饮酒、糖尿病史、饮食习惯等)进行详细问卷调查。其中吸烟 > 10 支/d,持续5年为吸烟。乙醇(酒精)摄入量 > 25 g/d(男性)或 > 15 g/d(女性)为饮酒。食盐摄入量 ≤ 6 g/d为正常盐摄入量, > 6 g/d为高盐饮食^[9]。

1.3 血压测量

选择符合标准的水银柱式血压计,被测量者至少安静休息5 min,测量前不可饮用含咖啡因的制品,坐于有靠背的座椅上,裸露出右上臂,上臂与心脏同一水平。间隔1~2 min重复测量,取2次读数的平均值记

录,如果收缩压或舒张压两次读数相差 > 5 mmHg,则再次测量,以3次读数的平均值作为测量结果^[7]。

1.4 生化指标检测

所有成员禁食12 h后采静脉血5 ml,用BS-400全自动生化分析仪检测肌酐、血糖、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(甘油三酯, triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

1.5 统计学处理

数据采用SPSS 17.0统计软件进行处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用两独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压患者的分布情况和发病年龄特征

家系A、B系谱图见图1、图2。本试验家系A先证者(进行家系调查时,其家系中第1个被确诊者)居住在北京,该家系其他成员居住在山西省洪桐县,在5代104人中,母系成员27人,其中MIEH患者15人(占55.6%;有1人未获得详细资料),非母系成员77人,其中高血压患者8人(占10.4%)。家系A母系成员的高血压发病年龄,第Ⅱ代为(62.0 $\pm$ 6.2)岁($n=4$),第Ⅲ代为(46.3 $\pm$ 5.8)岁($n=6$),第Ⅳ代为(23.3 $\pm$ 2.9)岁($n=4$),高血压发病年龄逐代提前(表1)。

家系B成员4代19人中,母系成员11人,其中MIEH患者6人。第Ⅰ代高血压发病年龄为(58.0 $\pm$ 0)岁($n=1$),第Ⅱ代为(48.3 $\pm$ 7.6)岁($n=3$),第Ⅲ代(37.5 $\pm$ 0.7)岁($n=2$),高血压发病年龄同样逐代提前(表1)。

散发高血压病例154人中,MIEH患者36人,非MIEH的高血压患者118人。散发病例中MIEH患者发病年龄低于非MIEH的高血压患者($P < 0.01$;表1)。

2.2 散发高血压病例中MIEH与非MIEH患者及正常对照者的临床特征比较

MIEH患者发病年龄低于非MIEH的高血压患者($P < 0.01$),降压药物使用率较非MIEH的高血压患者高($P < 0.01$),其他指标包括性别、BMI、心率、腰臀比、吸烟、饮酒、糖尿病史、高盐饮食、肌酐、血糖、TC、TG、HDL-C、LDL-C在两组间差异均无统计学意义($P > 0.05$;表2)。以有无MIEH为因变量(MIEH = 1,非MIEH = 0),以性别、年龄、发

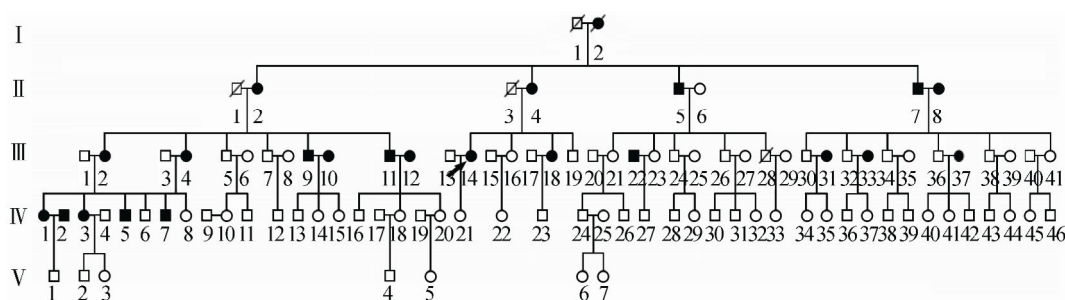


图1 家系A系谱图

Figure 1 The pedigree A with hypertension

Hypertensives are indicated by filled symbols; arrowhead denotes proband; slashes represent dead individuals

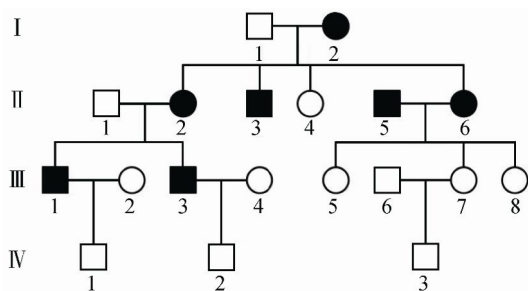


图2 家系B系谱图

Figure 2 The pedigree B with hypertension

Hypertensives are indicated by filled symbols; arrowhead denotes proband

病年龄、BMI、心率、腰臀比、吸烟、饮酒、糖尿病史、高盐饮食、降压药物、肌酐、血糖、TC、TG、HDL-C、LDL-C为自变量，进行logistic分析，结果只有发病年龄纳入回归方程（ $B = -0.096$ ， $P = 0.010$ ）。

在与散发高血压病例同期收集的血压正常的健康志愿者中，选择性别和年龄分别与36例MIEH患者相匹配的正常血压对照者36例进行比较分析，发现两组间BMI、腰臀比、饮酒比例和肌酐水平差异有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），其他指标如性别、心率、吸烟、糖尿病史、高盐饮食、血糖、TC、TG、HDL-C、LDL-C等在两组间差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ；表2）。

3 讨论

我国EH患病率高，但患者知晓率、治疗率和控制率均较低^[10]。近年来的研究发现，线粒体基因突变和相关功能改变可能与MIEH的发病机制有关，但是目前仍缺乏线粒体基因与高血压直接相关的证据^[11-13]。本研究发现，家系中MIEH患者存在发病年龄逐代提前的特点，散发病例中MIEH患者发病年龄低于非MIEH的高血压患者，这与李宗斌等^[14]的研究结果相符（发现携带线粒体tRNA突变的EH患者的共同特征是高血压的发病时间明显提前）。可见MIEH患者发病年龄提前不仅表现在家系中的遗传早发，在散发病例中同样适用。上述结果表明，家系和散发的MIEH病例均具有高血压早发

现象，提示遗传因素与MIEH的发生密切相关。

对两个家系发病年龄的比较结果表明，MIEH患者发病年龄逐代提前，呈现出明显遗传早发现象。关于遗传早发现象的描述最早出现在对强直性肌营养不良的临床研究中，即发病年龄一代比一代早，症状一代比一代重。由于本研究的家系中，不同传代的MIEH患者例数均较少，故难以根据以上病例进行发病年龄的统计学比较分析。鉴于此，上述关于MIEH遗传早发现象尚有待于后续在更多和更大规模的家系中进一步验证。此外，本研究所选的家系中的部分成员不能提供其发病早期的病历资料，因此无法判断发病早期症状是否亦逐代加重。

对散发病例中MIEH患者与非MIEH的高血压患者临床特征的比较发现，除发病年龄及降压药物使用率外，高血压相关临床环境危险因素在两组间差异均无统计学意义，且logistic分析发现只有发病年龄进入回归方程。为了证实高血压临床环境相关因素在MIEH中的作用，本研究进一步比较分析了MIEH患者以及与之年龄性别相匹配的正常血压者中高血压相关临床环境危险因素的分布，结果发现，两组BMI、腰臀比、饮酒和肌酐差异有统计学意义。因此本团队推断，遗传因素可能在上述高血压相关临床环境危险因素的基础上，或者与之交互作用导致MIEH的发生与发展，同时可加重高血压患者的靶器官损伤，顾翔等的前期研究也有类似发现^[15]。但是本研究并未发现MIEH与血糖和高脂血症的相关性，这可能与病例对照组的例数较少有关。本团队前期曾经对中国人EH与线粒体基因多态性进行了相关性分析，结果发现线粒体基因突变（如4263A>G、4401A>G、4435A>G等）将导致线粒体相关功能障碍，例如线粒体DNA翻译异常、呼吸链功能异常、活性氧产生增加等^[11-13]。尽管上述线粒体功能障碍与高血压的发病机制具有一定的相关性，但是目前仍缺乏线粒体突变导致高血压发生的直接证据，而且至今尚未见利用线粒体

表1 高血压患者的分布情况、发病年龄及血压
Table 1 General characteristics, blood pressure and age at onset of hypertensives ($\bar{x} \pm s$)

Hypertensives	n	Male /Female (n/n)	Age at onset (years)	Systolic blood pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)
Pedigree A*	14	6/8	44.3 ± 16.0	146.4 ± 15.1	91.4 ± 10.8
Generation II	4	2/2	62.0 ± 6.2	157.5 ± 15.0	80.0 ± 11.5
Generation III	6	2/4	46.3 ± 5.8	137.2 ± 16.4	90.6 ± 10.1
Generation IV	4	2/2	23.3 ± 2.9	127.1 ± 18.2	87.9 ± 11.5
Pedigree B*	6	3/3	46.3 ± 9.2	139.7 ± 6.4	89.8 ± 14.6
Generation I	1	0/1	58.0 ± 0.0	145.0 ± 0.0	70.0 ± 0.0
Generation II	3	1/2	48.3 ± 7.6	139.7 ± 5.7	91.3 ± 16.3
Generation III	2	2/0	37.5 ± 0.7	137.0 ± 9.9	97.5 ± 3.5
Individual hypertensives	154	44/110	54.7 ± 12.0	146.5 ± 19.4	90.7 ± 11.3
Non-MIEH	118	33/85	58.2 ± 11.4	146.2 ± 19.6	89.7 ± 11.7
MIEH	36	11/25	47.8 ± 10.3 ^{##}	147.5 ± 18.9	93.9 ± 9.2

MIEH: maternally inherited essential hypertension; 1mmHg = 0.133kPa. *Statistical analysis is not performed within pedigrees for the small number of cases. Compared with non-MIEH, ^{##}P < 0.01

表2 散发高血压病例中MIEH与非MIEH及正常对照者临床特征比较
Table 2 Comparison of clinical characteristics between MIEH and non-MIEH and normal controls

Item	Normal controls (n = 36)	Non-MIEH (n = 118)	MIEH (n = 36)
Male[n(%)]	12 (33.33)	33 (27.97)	11 (30.55)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	53.6 ± 13.1	54.9 ± 13.6	53.7 ± 9.9
Age at onset(years, $\bar{x} \pm s$)	—	58.2 ± 11.4	47.8 ± 10.3 ^{##}
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	20.9 ± 8.2	26.3 ± 11.1	27.2 ± 9.2*
Heart rate(beats/min, $\bar{x} \pm s$)	81.40 ± 10.42	83.68 ± 13.01	80.05 ± 11.18
Waist to hip ratio($\bar{x} \pm s$)	0.68 ± 0.34	0.86 ± 0.06	0.89 ± 0.05*
Smoking[n(%)]	1 (2.78)	18 (15.25)	7 (19.44)
Drinking[n(%)]	1 (2.78)	11 (9.32)	8 (22.22)*
Diabetes[n(%)]	2 (5.56)	13 (11.02)	1 (2.78)
High-salt diet[n(%)]	26 (72.22)	86 (72.89)	25 (69.44)
Antihypertensive drugs[n(%)]	—	49 (41.52)	27 (75.00) ^{##}
Creatinine(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	47.83 ± 5.65	62.49 ± 14.89	58.65 ± 11.16 ^{**}
Blood glucose(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.22 ± 1.60	5.73 ± 2.41	5.36 ± 0.64
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.87 ± 1.16	4.40 ± 0.79	4.25 ± 0.74
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.69 ± 1.34	1.81 ± 1.07	1.84 ± 0.91
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.14 ± 0.30	1.16 ± 0.33	1.07 ± 0.24
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.19 ± 0.60	2.24 ± 0.49	2.19 ± 0.52

MIEH: maternally inherited essential hypertension; BMI: body mass index; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol. Compared with controls, *P < 0.05, **P < 0.01; compared with non-MIEH, ^{##}P < 0.01

基因突变或者相关功能突变诱发成功的高血压动物模型问世。因此,本研究对于深入探索线粒体基因突变在EH发病机制中的作用具有一定的提示性,即单纯线粒体基因突变可能不足以诱发高血压表型,其作用可能需要在其他临床环境因素基础上得以发挥。通过在已知的高血压动物模型中研究线粒体相关功能的改变,并在此基础上观察线粒体基因突变对血压以及高血压临床表型的影响,将有助于揭示线粒体在高血压发病机制中的作用。

总之,MIEH具有早发和发病年龄逐代提前的特征,线粒体遗传因素可能与高血压临床环境相关危险因素共同作用参与高血压的发生和发展过程。

【参考文献】

- [1] Perkovic V, Huxley R, Wu Y, *et al.* The burden of blood pressure-related disease: a neglected priority for global health[J]. Hypertension, 2007, 50(6): 991–997.
- [2] Delles C. Mitochondria, maternal transmission and hypertension[J]. J Hypertens, 2007, 25(10): 2001–2003.
- [3] Fu SY, Li WM, Zhao YJ, *et al.* Prevalence of hypertension and risk factors in Heilongjiang Province in 2007[J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(6): 752–755.
- [4] Bansal SK, Saxena V, Kandpal SD, *et al.* The prevalence of hypertension and hypertension risk factors in a rural Indian community: a prospective door-to-door study[J]. J Cardiovasc Dis Res, 2012, 3(2): 117–123.
- [5] Murphy R, Turnbull DM, Walker M, *et al.* Clinical

- features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation[J]. *Diabet Med*, 2008, 25(4): 383–399.
- [6] Guo H, Zhuang XY, Zhang AM, *et al.* Presence of mutation m14484T>C in a Chinese family with maternally inherited essential hypertension but no expression of LHON[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(10): 1535–1543.
- [7] Revision Committee of Guidelines for the Prevention and Treatment of Hypertension in China. Guidelines(2004) for the Prevention and Treatment of Hypertension in China[J]. *Chin J Hypertens*, 2004, 12(6): 483–486. [中国高血压防治指南修订委员会. 2004年中国高血压防治指南[J]. 中华高血压杂志, 2004, 12(6): 483–486.]
- [8] Guo H, Yang DK, Ding X, *et al.* Characteristic analysis of ambulatory blood pressure monitoring in patients with maternally inherited essential hypertension[J]. *Chongqing Med*, 2011, 40(7): 655–657. [郭皓, 杨达宽, 丁翔, 等. 母系遗传性高血压患者动态血压监测的分析[J]. 重庆医学, 2011, 40(7): 655–657.]
- [9] Wu CQ, Wei ZJ, Xian ZQ, *et al.* Epidemiological survey of hypertension among the cohorts aged 35 years and older in Longxi County, Gansu Province[J]. *Chin J Hypertens*, 2012, 20(8): 751–755. [吴朝庆, 魏占杰, 仙占琪, 等. 甘肃陇西县35岁及以上人群高血压流行病学现况调查[J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(8): 751–755.]
- [10] Ma WJ, Tang JL, Zhang YH, *et al.* Hypertension prevalence, awareness, treatment, control, and associated factors in adults in southern China[J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(5): 590–596.
- [11] Wang S, Li R, Fettermann A, *et al.* Maternally inherited essential hypertension is associated with the novel 4263A>G mutation in the mitochondrial tRNA^{Ile} gene in a large Han Chinese Family[J]. *Circ Res*, 2011, 108(7): 862–870.
- [12] Liu Y, Li R, Li Z, *et al.* Mitochondrial transfer RNA^{Met}4435A>G mutation is associated with maternally inherited hypertension in a Chinese pedigree[J]. *Hypertension*, 2009, 53(6): 1083–1090.
- [13] Li R, Liu Y, Li Z, *et al.* Failures in mitochondrial tRNA^{Met} and tRNA^{Gln} metabolism caused by the novel 4401A>G mutation are involved in essential hypertension in a Han Chinese family[J]. *Hypertension*, 2009, 54(2): 329–337.
- [14] Li ZB, Liu YQ, Li YH, *et al.* Mitochondrial tRNA^{Met} mutation in Chinese Han essential hypertensive individuals[J]. *Hereditas*, 2011, 33(6): 601–606. [李宗斌, 刘昱圻, 李彦华, 等. 中国汉族原发性高血压患者线粒体tRNA^{Met}基因突变[J]. 遗传, 2011, 33(6): 601–606.]
- [15] Zhu Y, Zhao JY, Deng M, *et al.* Prevalence of maternally inherited hypertension in central district of Jiangsu Province in China[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2013, 12(2): 129–133. [朱业, 赵建业, 邓敏, 等. 苏中地区母系遗传性高血压发病调查[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2013, 12(2): 129–133.]

(编辑: 张青山)