

基因拷贝数变异与原发性高血压的关系

王学成 王娟

【摘要】 高血压分为原发性和继发性,绝大多数高血压为病因不明的原发性高血压。基因拷贝数变异(CNV)是指长度为 1 kb 至 3 Mb 的基因组变异,包括片段的插入、缺失、重复等,是造成个体差异的重要遗传基础。近年来研究发现基因 CNV 可能在高血压发生发展中起重要作用。该文介绍原发性高血压相关基因 CNV 的研究进展。

【关键词】 拷贝数变异;原发性高血压;基因

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.01.012

高血压是最常见的心血管疾病,2019 年全球仅 30~79 岁高血压患者人数就已超过 12.7 亿^[1]。高血压根据病因是否明确可分为原发性高血压和继发性高血压。原发性高血压又称为特发性高血压,呈高度异质性,临床上多见,目前病因尚不明确,一般认为与遗传易感性和多种后天环境因素有关^[2],可引起心、脑、肾等靶器官损伤甚至死亡。原发性高血压常见的危险因素包括高钠摄入、高脂血症、糖尿病、烟酒嗜好、胰岛素抵抗等。

基因拷贝数变异(CNV)是长度为 1 kb 至 3 Mb 的 DNA 片段变异,包括缺失、插入、重复、重排、倒位等,是人类基因组最常见的结构变异类型,覆盖 12% 的人类基因组^[3]。当发生频率>1% 时,又称为拷贝数目多态(CNP)^[4]。CNV 覆盖的核苷酸总数远远超过单核苷酸多态性(SNP),是基因遗传变异的重要形式^[3]。高血压相关基因变异研究侧重于 SNP 分析,近年来高血压的遗传研究不断发展,CNV 被认为可能在高血压发生发展中起重要作用。

1 动物模型CNV与高血压的相关研究

自发性高血压(SHR)大鼠是目前最常用的高血压动物模型,而正常血压 WKY 大鼠是最常用的对照模型^[5]。Charchar 等^[6]基于全基因组杂

交分析,识别出 SHR 大鼠的 16 个基因 CNV,分别为 6 个基因拷贝数减少和 10 个基因拷贝数增加,部分基因座与血压调节有关。研究还发现 SHR 与 WKY 杂交后产生的 F2 代个体也出现血压明显升高,与 *Egln1* 基因的拷贝数增加相关。结果提示 SHR 大鼠的基因 CNV 可能与高血压的患病风险和特点有关。该研究虽未证实 CNV 与高血压存在确定的因果关系,但在动物实验中得出二者可能相关的结论,为人类高血压相关基因 CNV 研究奠定了一定的基础。

2 高血压相关基因CNV研究

2.1 内皮素基因的CNV

内皮素是主要由血管内皮细胞分泌的激素,可导致外周血管收缩,血压升高^[7-8]。Sun 等^[9]分析人类基因组单型图受试者(包括 90 名亚洲人、60 名高加索人和 60 名非洲人)转化 B 淋巴细胞的基因表达谱,研究全基因组 CNV 与内皮素系统中 7 个基因表达水平的关系,最终发现 4 个 CNV 与基因表达相关,其中 6 号染色体上长度为 66 kb 的 CNV 与内皮素-1 表达明显相关。

2.2 肥胖相关基因的CNV

肥胖是与高血压密切相关的重要危险因素^[10],CNV 可能是导致肥胖等常见疾病的遗传缺陷^[11]。Zhao 等^[12]对 2 个非裔美国人群分别进行全基因组 CNV 关联研究,并在每项研究中进行独立且相同的关联分析,最后汇总结果进行 meta 分析,确定 3 个与肥胖相关的 CNV,分别为 CNP11162、CNP10809、CNP11421,这些 CNV 与 *PARK2*、

基金项目: 同济大学医学院全科医师慢性病研究项目(TYS2018M009)

作者单位:200120 上海,同济大学附属东方医院心血管内科(王学成);200032 上海中医药大学附属龙华医院心内科(王娟)
通信作者:王娟, E-mail: wj57188@163.com

GYP A 和 *SGCZ* 基因重叠, 进一步证实肥胖与 CNV 相关。

2.3 左室肥厚相关基因的 CNV

左室肥厚 (LVH) 是心血管疾病发病率和死亡率的独立危险因素, 也是高血压患者心血管不良结局的有力预测因子^[13]。流行病学调查显示近 1/3 的高血压患者合并 LVH。Boon-peng 等^[14]采用高分辨率 SNP 序列分析, 在 258 例高血压患者 (其中 95 例高血压患者合并 LVH) 中发现了 CNV, 其中 208 个罕见特有的 CNV 仅存在于高血压相关的 LVH 患者中。该研究表明, 多个罕见的 CNV 可能与高血压相关 LVH 的发病密切相关。

2.4 线粒体 DNA 的 CNV

线粒体是细胞内负责能量代谢的细胞器, 其内部含有母系遗传的 DNA^[15]。当线粒体出现功能障碍时, 线粒体 DNA 的拷贝数可能发生相应变异^[16]。代谢综合征是包括高血压、胰岛素抵抗、血脂异常在内的代谢紊乱症候群^[17]。部分研究发现线粒体 DNA 拷贝数减少可能与代谢综合征有关。Fazzini 等^[18]假设上述结论成立, 测定德国慢性肾脏病研究的 4 812 例中度慢性肾脏病患者以及南蒂罗尔卫生合作研究的 9 364 名受试者全血中的线粒体 DNA 拷贝数, 分析其与代谢综合征以及 2 型糖尿病的关联, 结果显示线粒体 DNA 拷贝数与代谢综合征以及 2 型糖尿病发病风险呈负相关, 同时提示线粒体 DNA 的 CNV 主要通过影响腰围和体重指数, 增加上述疾病的发病风险。

3 特定高血压人群 CNV 相关性研究

3.1 妊娠期女性的基因 CNV

妊娠期高血压疾病是最常见的妊娠综合征, 主要包括妊娠高血压、子痫前期、子痫等疾病^[19], 非侵入性产前检查技术有助于早期诊断该疾病从而改善预后。Wu 等^[20]利用非侵入性产前检查技术在 3 890 例不伴妊娠综合征孕妇和 441 例伴有妊娠综合征孕妇中检测亚染色体 CNV, 其中妊娠高血压 28 例。结果识别出 3 处重复及 1 处缺失的亚染色体 CNV 与妊娠高血压发病风险高度相关。对存在于上述 4 个区域的 494 个基因进行基因显著性功能分析, 发现最显著的基因是原钙黏蛋白家族。原钙黏蛋白基因位于 5 号染色体的 5q31 区, 有 3 个基因簇 α 、 β 、 γ , 被认为与血管生成有关。此研究虽未明确具体机制, 但为进一步研究妊娠高血压与基因 CNV 的关系提供了线索。

3.2 系统性红斑狼疮患者的 *C4B* 基因 CNV

儿童红斑狼疮动脉粥样硬化预防 (APPLE) 研究选择 221 例童年期发病的系统性红斑狼疮 (SLE) 患者进行临床研究, 旨在评估阿托伐他汀治疗能否减慢此类患者的动脉粥样硬化进展。2019 年 Mulvihill 等^[21]利用 APPLE 生物库和试验数据研究补体与童年期发病的 SLE 患者的动脉粥样硬化之间的关联, 该试验利用 TaqMan 实时荧光定量 PCR 和蛋白质印迹技术对 *C4*、*C4A* 和 *C4B* 基因拷贝数与颈动脉中膜厚度进行回归分析。*C4* 补体水平与总 *C4* 基因拷贝数明显相关, 与无高血压组相比, 高血压组患者血浆中 *C4* 和 *C3* 补体水平显著升高。*C4B* 基因拷贝数 ≥ 2 个的患者在接受他汀类药物治疗后, 颈动脉中膜厚度增加速度明显减慢, 动脉粥样硬化明显改善。该研究证明 *C4* 基因拷贝数与补体水平明显相关, *C4B* 基因拷贝数 ≥ 2 个的患者高血压患病风险增高。这为进一步研究补体相关基因与动脉粥样硬化、高血压发生发展的关系提供了思路。

3.3 非裔美国人的 CNV 研究

非裔美国人作为独特的种族, 缺乏基于人口的遗传研究。Wineinger 等^[22]在高血压遗传流行病学网络中的 451 个家庭中选取 446 名无血缘关系的非裔美国人, 使用 Affymetrix 6.0 阵列等检测方法, 共识别出 11 070 个长度大于 10 kb 的 CNV, 确定了 1 541 个特定的 CNV 区域, 其中 309 个 CNV 与基因变异数据库不重合。虽然该研究无法确定这些 CNV 区域的潜在病理意义, 但发现 *STK39* 和 *SLCO4C1* 基因与高血压有关。

3.4 中老年人 CNV 的相关研究

目前对于中老年人基因的 CNV 研究甚少。Crawford 等^[23]将英国生物银行内 381 452 名 40~69 岁的英国白人和爱尔兰白人的 DNA 进行基因分型, 筛选出 54 个 CNV 进行回归分析, 评估 CNV 与 58 种常见的临床表型风险的相关性。结果表明绝大多数的 CNV 与临床疾病以及死亡风险显著相关。在将假发现率阈值定为 0.1 时, 46 个 CNV 表型关联研究提示, 存在相关 CNV 时, 临床疾病发病风险增加, 其中 3 个 CNV (*16p13.11dup*、*16p12.1del*, *16p11.2del*) 与高血压表型明显相关。该研究有助于临床管理高血压相关致病性 CNV 携带者, 为进一步研究高血压的病理机制提出了新的方向。

4 高血压相关CNV研究技术进展

4.1 CNV的定量测定

一直以来准确测量 DNA 拷贝数是技术上的难题。Marques 等^[24]对维多利亚家庭心脏研究中的白种人行微滴式数字 PCR (ddPCR) 核酸定量检测, 包括极高收缩压组 96 例和极低收缩压组 92 例, 调整年龄、体重指数和性别后, 发现染色体 1p13.2 esv27061 和 esv2757747 的 CNV 缺失明显增加, 这些 CNV 与 SNP rs2932538 重叠, 而 SNP rs2932538 此前被认为与高血压相关。而在极高收缩压组中, 位于 20 号染色体的 CNV dgv1306e1 区域有 3 个 DNA 拷贝数的患者舒张压显著降低。然而, 这些 CNV 在血压调节中的作用机制尚不清楚, 仍需要进一步阐明。

4.2 利用全基因组重测序技术测定原发性高血压相关CNV

张旭昌等^[25]利用第二代测序技术 (NGS) 联合 DNA 混合池策略, 对广东省汉族 100 例高血压患者和 100 名健康志愿者进行全基因组重测序, 并将测序数据进行生物信息学分析, 在高血压组及对照组中分别识别出 5 201 个及 10 153 个 CNV, 与公共数据库比对后, 得出 *FN1*、*LAMC3*、*VWF*、*CD19*、*TNC*、*CHUK*、*PKN1*、*COL6A5* 可能是原发性高血压易感基因的结论。该研究虽未对 CNV 的位点进行比对筛选和功能分析, 但为我们进一步研究高血压相关 CNV 提供了比较好的方法。

4.3 识别人类疾病新风险位点的CNV新型关联策略

尽管 CNV 与多种疾病有关, 但因为缺乏统计学模型, 限制了 CNV 与疾病关联的大型队列研究。由于 CNV 与 SNP 不同, 常横跨数千个核苷酸位点, 因此 Chen 等^[26]在大规模队列研究中基于训练集的隐马尔可夫模型 (HMM) 将 SNP 信号转换为基因拷贝数, 对 WTCCC 的基因组数据进行 SNP 位点特异的 CNV 关联统计和基于模式聚类的 CNV 区域统计, 发现 36 个与 7 种常见病有关的 ddPCR 新易感位点, 其中 7 个位点与高血压相关。这一统计学模型的发明为进一步分析人类疾病与相关基因位点的关联提供了新方法, 弥补了全基因组关联研究的不足。

5 小结

目前高血压治疗仍以长期口服药物降压为主, 而完全攻克高血压这一疾病, 病因治疗最为关键。

基因 CNV 的相关研究可能为未来明确高血压的病因及机制提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants[J]. Lancet, 2021, 398(10304):957-980.
- [2] Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, et al. Hypertension [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4:18014.
- [3] Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al. Global variation in copy number in the human genome[J]. Nature, 2006, 444(7118):444-454.
- [4] Macé A, Kutalik Z, Valsesia A. Copy number variation [J]. Methods Mol Biol, 2018, 1793:231-258.
- [5] Huber MJ, Chen QH, Shan ZY. The orexin system and hypertension[J]. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38(2):385-391.
- [6] Charchar FJ, Kaiser M, Bingham AJ, et al. Whole genome survey of copy number variation in the spontaneously hypertensive rat: relationship to quantitative trait loci, gene expression, and blood pressure[J]. Hypertension, 2010, 55(5):1231-1238.
- [7] Jankowich M, Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events[J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(1):1-8.
- [8] Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 years from discovery to therapy[J]. Hypertension, 2019, 74(6):1232-1265.
- [9] Sun YV, Peyser PA, Kardia SLR. A common copy number variation on chromosome 6 association with the gene expression level of endothelin 1 in transformed B lymphocytes from three racial groups[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2009, 2(5):483-488.
- [10] Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension[J]. Pharmacol Res, 2017, 122:1-7.
- [11] Phillips M, Babu JR, Wang X, et al. DNA copy number and structural variation (CNV) contributions to adult and childhood obesity[J]. Biochem Soc Trans, 2020, 48(4):1819-1828.
- [12] Zhao W, Wineinger NE, Tiwari HK, et al. Copy number variations associated with obesity-related traits in African Americans: a joint analysis between GENOA and HyperGEN[J]. Obesity (Silver Spring), 2012, 20(12):2431-2437.
- [13] Yildiz M, Oktay AA, Stewart MH, et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2020, 63(1):10-21.
- [14] Boonpeng H, Yusoff K. The utility of copy number variation (CNV) in studies of hypertension-related left ventricular hypertrophy (LVH): rationale, potential and challenges[J]. Mol Cytogenet, 2013, 6(1):8.
- [15] Zou WW, Slone J, Cao YX, et al. Mitochondria and their role in human reproduction[J]. DNA Cell Biol, 2020, 39(8):1370-1378.
- [16] 付浩, 孙圣凯, 陈孝储, 等. 高血压大鼠线粒体DNA拷贝数与端粒长度的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2016, 13(31):33-36.
- [17] Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2

- diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2005, 112(20):3066-3072.
- [18] Fazzini F, Lamina C, Raftopoulou A, et al. Association of mitochondrial DNA copy number with metabolic syndrome and type 2 diabetes in 14 176 individuals[J]. *J Intern Med*, 2021, 290(1):190-202.
- [19] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南 (2020) [J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(4):227-238.
- [20] Wu GP, Li R, Tong C, et al. Non-invasive prenatal testing reveals copy number variations related to pregnancy complications[J]. *Mol Cytogenet*, 2019, 12:38.
- [21] Mulvihill E, Ardoin S, Thompson SD, et al. Elevated serum complement levels and higher gene copy number of complement C4B are associated with hypertension and effective response to statin therapy in childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. *Lupus Sci Med*, 2019, 6(1):e000333.
- [22] Wineinger NE, Pajewski NM, Kennedy RE, et al. Characterization of autosomal copy-number variation in African Americans: the HyperGEN Study[J]. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19(12):1271-1275.
- [23] Crawford K, Bracher-Smith M, Owen D, et al. Medical consequences of pathogenic CNVs in adults: analysis of the UK Biobank[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(3):131-138.
- [24] Marques FZ, Prestes PR, Pinheiro LB, et al. Measurement of absolute copy number variation reveals association with essential hypertension[J]. *BMC Med Genomics*, 2014, 7:44.
- [25] 张旭昌, 刘雪燕, 陈怀生, 等. 基于全基因组重测序技术探索原发性高血压易感基因[J]. *中华高血压杂志*, 2017, 25(8):737-744.
- [26] Chen X, Li X, Wang P, et al. Novel association strategy with copy number variation for identifying new risk Loci of human diseases[J]. *PLoS One*, 2010, 5(8):e12185.
- (收稿:2023-04-21 修回:2023-11-11)
(本文编辑:洪玮)

=====

(上接第 36 页)

- [33] Becher PM, Seiffert M. Interventional treatment of heart failure: stents and valves[J]. *Herz*, 2023, 48(2):101-108.
- [34] Wang KY, Sun XQ, Sun Y, et al. Transcriptional regulation of macrophages in heart failure[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1148041.
- [35] Daubert MA, Douglas PS. Primary prevention of heart failure in women[J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(3):181-191.
- [36] Kocagoncu E, Nesbitt D, Emery T, et al. Neurophysiological and brain structural markers of cognitive frailty differ from alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2022, 42(7):1362-1373.
- [37] Marinus N, Vigorito C, Giallauria F, et al. Frailty test battery development including physical, socio-psychological and cognitive domains for cardiovascular disease patients: a preliminary study[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(7):1926.
- [38] Ijaz N, Buta B, Xue QL, et al. Interventions for frailty among older adults with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(5):482-503.
- [39] Irabor B, McMillan JM, Fine NM. Assessment and management of older patients with transthyretin amyloidosis cardiomyopathy: geriatric cardiology, frailty assessment and beyond[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:863179.
- (收稿:2023-05-25 修回:2023-11-21)
(本文编辑:洪玮)