

新疆油田工人 *ADD1*、*β2-AR* 基因和职业紧张交互作用与高血压患病的关系

徐蕾^a, 张园月^a, 陶宁^{a, b}

新疆医科大学 a. 公共卫生学院 b. 临床博士后流动站, 新疆 乌鲁木齐 830011

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18777

摘要:

[背景] 目前, 职业紧张与高血压的研究很多, 但流行病学调查研究难以说明二者之间的关系, 高血压是由基因与环境共同作用的结果, 虽然我国克拉玛依地区油田工人的职业紧张与高血压的关系调查已进行十年, 但基因环境的深入研究较少。

[目的] 探讨新疆油田工人 α -内收蛋白基因 (*ADD1*)、 β 2 肾上腺素受体基因 (*β2-AR*) 交互作用以及职业紧张与两基因交互作用对高血压的影响, 从分子生物学的角度为防治高血压疾病提供新思路。

[方法] 选取 352 名新疆油田作业工人, 在同一岗位工作时间一年以上者, 无精神疾病家族史, 愿意配合填写调查表的研究对象。利用职业紧张量表修订版进行职业紧张程度评价, 按照年龄、性别特征进行 1:1 匹配, 病例组、对照组各为 176 人, 利用聚合酶链式反应限制性片段长度多态性技术检测基因多态性。采用条件 logistic 回归对基因和高血压之间的关联性进行分析, 采用广义多因子降维法 (GMDR0.9) 进行基因-基因、基因-环境交互作用的分析。采用 MDR (3.0.2) 软件绘制交互作用的树状图。

[结果] 油田工人病例组职业紧张得分高于对照组 ($P < 0.05$)。病例组与对照组的基因型分布分析显示: *ADD1* 基因 Gly460Trp 位点、rs17833172 位点在两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), *β2-AR* 基因 1023 位点、rs1042717 位点在两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。校正混杂因素后 logistic 回归分析显示: *ADD1* 基因 rs17833172 位点 GG 基因型是高血压患病的危险因素 ($OR = 2.948$, $95\%CI: 1.209 \sim 7.187$, $P < 0.05$), *ADD1* 基因 Gly460Trp 位点 TT 基因型是高血压患病的保护因素 ($OR = 0.35$, $95\%CI: 0.155 \sim 0.788$), 其余两个基因位点与高血压患病之间的关联差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。交互作用分析结果显示: *ADD1* Gly460Trp、rs17833172, *β2-AR* rs1042717 间的基因-基因交互模型为最优模型 ($P < 0.05$); 职业紧张与 Gly460Trp 位点、rs17833172、1023 位点、rs1042717 位点的基因环境交互模型为最优模型 ($P < 0.05$)。树状图显示 *ADD1* Gly460Trp 与 *β2-AR* rs1042717 位点间存在较强的正交互作用, 职业紧张与 4 个单核苷酸多态性之间存在交互作用。

[结论] *ADD1* 基因 rs17833172 位点 GG 基因型是患高血压的危险因素, *ADD1* 基因 Gly460Trp 位点 TT 基因型是高血压患病的保护因素。*ADD1* 基因 Gly460Trp 位点与 *β2-AR* 基因 rs1042717 位点的正交互作用可能会增加油田工人高血压患病风险。*ADD1* 基因 Gly460Trp 位点、rs17833172 位点, *β2-AR* 基因 rs1042717 位点、1023 位点与职业紧张的交互作用与油田工人高血压的患病有关。

关键词: 职业紧张; *ADD1* 基因; *β2-AR* 基因; 交互作用; 高血压; 单核苷酸多态性

Relationship of hypertension with interactions among *ADD1* gene, *β2-AR* gene, and occupational stress in Xinjiang oilfield workers XU Lei^a, ZHANG Yuan-yue^a, TAO Ning^{a, b} (a. School of Public Health b. Clinical Postdoctoral Mobile Station, Xinjiang University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

Abstract:

[Background] At present, there are many studies on occupational stress and hypertension, but epidemiological studies are difficult to explain the relationship between them. Hypertension has been recognized as the result of gene-environment interaction. Although studies on the relationship between occupational stress and hypertension have been carried out for about 10 years in oilfield workers in Karamay of China, there are few in-depth studies on genetic

基金项目

新疆维吾尔自治区自然科学基金 (2016D01 C173)

作者简介

徐蕾 (1993—), 男, 硕士生;
E-mail: 1306680264@qq.com

通信作者

陶宁, E-mail: 38518412@qq.com

伦理审批

已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-11-21

录用日期 2019-02-27

文章编号 2095-9982(2019)07-0652-07

中图分类号 R131

文献标志码 A

► 引用

徐蕾, 张园月, 陶宁. 新疆油田工人 *ADD1*、*β2-AR* 基因和职业紧张交互作用与高血压患病的关系 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36(7): 652-658.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18777

Funding

This study was funded.

Correspondence to

TAO Ning, E-mail: 38518412@qq.com

Ethics approval

Obtained

Competing interests

None declared

Received

2018-11-21

Accepted

2019-02-27

► To cite

XU Lei, ZHANG Yuan-yue, TAO Ning. Relationship of hypertension with interactions among *ADD1* gene, *β2-AR* gene, and occupational stress in Xinjiang oilfield workers[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(7): 652-658.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18777

environment.

[Objective] This study is conducted to explore the effects of interaction between alpha-adducin (*ADD1*) gene and beta-2 adrenergic receptor (*β2-AR*) gene and the interaction between occupational stress and the two genes on hypertension in Xinjiang oilfield workers, and provide new molecular biological ideas for the prevention and treatment of hypertension.

[Methods] A total of 352 Xinjiang oilfield workers were selected, who had worked in the same job for more than one year, had no family history of mental illness, and consented to complete a questionnaire. The occupational stress level was evaluated using the revised version of Occupational Stress Scale. There were 176 cases and 176 controls after being matched by age and gender in a 1:1 ratio. The gene polymorphism was detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism technique. Conditional logistic regression was used to analyze the association between genes and hypertension, and generalized multi-factor dimensionality reduction (GMDR0.9) was used to assess the gene-gene and gene-environment interactions. The interaction trees were mapped using MDR (3.0.2) software.

[Results] The average occupational stress score of the case group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The results of genotype distribution analysis showed that the *ADD1* gene Gly460Trp and rs17833172 sites were statistically different between the two groups ($P < 0.05$), and the *β2-AR* gene 1023 and rs1042717 sites were not ($P > 0.05$). The results of logistic regression analysis showed that, after adjusting for selected confounding factors, the GG genotype at rs17833172 of *ADD1* gene was a risk factor for hypertension ($OR = 2.948$, 95%CI: 1.209-7.187, $P < 0.05$), and the TT genotype at Gly460Trp of *ADD1* was a protective factor for hypertension ($OR = 0.35$, 95%CI: 0.155-0.788); the associations between the other two sites and hypertension were not statistically significant ($P > 0.05$). The results of interaction analysis showed that the gene-gene interaction model between *ADD1* Gly460Trp/rs17833172 and *β2-AR* rs10427 was the optimal model ($P < 0.05$); the gene-environment interaction models between occupational stress and Gly460Trp, rs17833172, 1023, and rs1042717 sites were the optimal models ($P < 0.05$). The tree maps showed a strong positive interaction between *ADD1* Gly460Trp site and *β2-AR* rs10427 site, and there were interactions between occupational stress and the four single nucleotide polymorphisms.

[Conclusion] *ADD1* gene rs17833172 site GG genotype may be a risk factor for hypertension, and *ADD1* gene Gly460Trp site TT genotype may be a protective factor for hypertension. The positive interaction between *ADD1* gene Gly460Trp site and *β2-AR* gene rs1042717 site might increase oilfield workers' hypertension risk. The interactions between occupational stress and *ADD1* gene Gly460Trp and rs17833172 sites and *β2-AR* gene rs1042717 and 1023 sites are related to the prevalence of hypertension in oilfield workers.

Keywords: occupational stress; *ADD1* gene; *β2-AR* gene; interaction; hypertension; single nucleotide polymorphism

高血压是职业人群高发疾病之一,该病是基因和环境交互作用的结果^[1]。在众多的候选易感基因中, α -内收蛋白基因(*ADD1*)、 β 2肾上腺素受体基因(*β2-AR*)一直是研究热点。Mata 研究显示,携带 *ADD1* T 等位基因隐性模型的亚洲人群患原发性高血压的危险增加 1.196 倍^[2],*β2-AR* 是交感神经系统产生的儿茶酚胺作用的主要受体,是高血压研究的主要靶基因^[3]。高血压易感基因特征之一是民族差异,我国新疆是多民族地区,尤其哈萨克族是高血压的高发民族之一^[4],尽管国内学者在新疆地区开展了 *ADD1* 基因 Gly460Trp 位点与 *β2-AR* 基因 Arg16Gly 和 Gln27Glu 位点的高血压易感人群的相关研究,但研究都局限于单基因位点^[5-6]。职业紧张被认为是高血压的危险因素之一,目前认为紧张主要通过个体的神经系统反应引起血压的升高,然而个体的神经系统反应的敏感性差异主要归因于遗传因素^[7]。有研究表明男性工作者高工作应激状态和 *β2-AR* 基因的交互作用影响着高血压的发生发展^[8]。总体而言,关于基因与环境的交互作用与高血压之间的关系说法仍缺乏有力证据^[9]。本研究以新疆油田工人为研究对象,探讨 *ADD1* 基因 Gly460Trp

位点、rs17833172 位点, *β2-AR* 基因 rs1042717 位点、1023 位点多样性及职业紧张间基因-基因、基因-环境交互作用与高血压之间的关联,为防治新疆地区油田工人的高血压疾病提供新思路。

1 对象与方法

1.1 对象

本次调查共选取新疆某油田公司 176 例高血压患者作为病例组,按照年龄(± 3 岁)、性别进行 1:1 匹配,确定 176 人为对照组。研究对象纳入标准为在同一岗位工作时间一年以上者,无精神疾病家族史,愿意配合填写调查表者,排除标准为血样不合格、问卷不符合要求者。受试者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 职业紧张状况调查 采用职业紧张量表修订版(OSI-R)检测油田工人职业紧张状况,该量表由 3 部分组成,分别是职业任务问卷(ORQ)、个体紧张反应问卷(PSQ)、应对资源问卷(PRQ),共计 140 个条目。以 ORQ 中 60 个项目的得分作为职业紧张程度分组的依据,总分大于 180 为高度职业紧张组,总分在 140~180

之间为中度职业紧张组,总分小于140分为低度职业紧张组。本调查所采用的OSI-R量表在国内应用广泛,是测量紧张程度信度高(同质信度ORQ为0.735,PSQ为0.860,PRQ为0.825)可靠、有效的方法^[10]。

1.2.2 血压诊断标准及测定 采用《中国血压测量指南》高血压诊断标准,即收缩压 ≥ 140 mmHg和/或舒张压 ≥ 90 mmHg。研究对象空腹,未服用降压药物,未饮用水、茶、饮料等,安静休息10~15 min,采用校正后的电子血压计测量受试者收缩压与舒张压3次,取平均值^[11]。

1.2.3 血样标本的采集、DNA的定量检测以及ADD1基因、 $\beta 2$ -AR基因单核苷酸多态性(SNP)的测定 所有研究对象均于清晨,空腹、卧位采静脉血4 mL置于EDTA抗凝管中,4°C,8000 r/min(离心半径20 mm),离心3 min,分离血清和血浆,置于冰箱中-20°C保存待测。利用超微量分光光度计测定DNA在260 nm和280 nm的光密度,确定DNA的浓度和纯度。纯度范围为1.6~1.9,纯度超过2.0则视为DNA降解。应用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术检测ADD1基因、 $\beta 2$ -AR基因多态性。具体检测步骤如下:(1)确定引物的正反向序列,见表1。(2)PCR扩增体系。ADD1基因rs17833172位点、 $\beta 2$ -AR基因1023位点、 $\beta 2$ -AR基因rs1042717位点PCR扩增体系包括ddH₂O 8.5 μ L、DNA模板2 μ L、2 \times Taq PCR Master Mix 12.5 μ L、正反向引物各1 μ L,总共25 μ L;ADD1基因Gly460Trp位点PCR扩增体系26 μ L。(3)PCR扩增条件。ADD1基因rs17833172位点:95°C预变性5 min,95°C变性30 s,61°C退火30 s,72°C延伸25 s,35个循环,72°C再延伸10 min,4°C保存;ADD1基因Gly460Trp位点:94°C预变性3 min,94°C变性45 s,65°C退火1 min,72°C延伸1 min,35个循环,72°C再延伸10 min,4°C保存; $\beta 2$ -AR基因1023位点:95°C预变性5 min,95°C变性30 s,60°C退火30 s,72°C延伸30 s,33个循环,72°C再延伸5 min,4°C保存; $\beta 2$ -AR基因rs1042717位点:95°C预变性5 min,95°C变性30 s,63°C退火30 s,72°C延伸30 s,35个循环,72°C再延伸5 min,4°C保存。

1.3 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行分析,R(3.5.2版本)软件绘制森林图。油田工人的年龄、体质量指数(BMI)、职业紧张评分采用均数 \pm 标准差进行描述;服从正态分布的两组均数比较采用两独立样本 t 检验,不服从

采用秩和检验;组间基因型的分布采用卡方检验。基因位点对患高血压的独立作用采用条件logistic回归进行分析,双侧检验水准为 $\alpha=0.05$ 。分别建立ADD1基因Gly460Trp位点、rs17833172位点, $\beta 2$ -AR基因rs1042717位点、1023位点的基本模型,逐个纳入和剔除变量,混杂因素为在模型中协变量对各基因型回归系数的影响 $>10\%$ 者,协变量为对各个SNP位点的回归系数 $P<0.1$ 者,校正混杂因素后,分别对4个基因位点建立条件logistic回归模型。

基因-基因、基因-环境交互作用应用广义多因子降维法(GMDR 0.9)软件进行模型构建和分析。GMDR基本原理分为交叉验证和计分统计量,利用降维方法来发现易感基因与基因、环境因素之间的交互作用。计分统计量是通过计算个体的计分均值是否超过设定阈值(本研究设定为 ≥ 1)将数据降为一维数据(高危和低危)。训练精确度及测试精确度是将数据随机分为10等份,取其中1份为检验样本,剩余9份为训练样本,重复步骤后得到的值。在此某个模型被选中的次数称为其交叉验证一致性,次数越多一致性越好。符号检验是用于评估GMDR得出的易感基因-基因及环境因素的组合模型是否具有统计学意义的方法^[12]。采用MDR(3.0.2)软件绘制交互作用的树状图。

表1 PCR引物序列
Table 1 PCR primer sequences

基因位点 Genetic site	序列 Sequence	长度(bp) Length
ADD1 rs17833172	正向(Forward): 5'-ATGGTGCTGAACACACAGAAG-3'	433
	反向(Reverse): 5'-CTGTCATCCAGGCTGAAGTG-3'	
ADD1 Gly460Trp	FP-614G: 5'-GGGGCGACGAAGCTTCCGAGGTAG-3'	234
	FP-614T: 5'-GCTGAACCTCTGGCCCAGGCGACGAA GCTTCCGAGGATT-3'	
	RF-614: 5'-CCTCCGAAGCCCCAGCTACCCA-3'	
$\beta 2$ -AR-1023	正向(Forward): 5'-CCGCTCCAGATAAAATCCAA-3'	258
	反向(Reverse): 5'-CATCCAGAGCGACACAGACA-3'	
$\beta 2$ -AR rs1042717	正向(Forward): 5'-ATCACAGCCATTGCCAAGTT-3'	242
	反向(Reverse): 5'-ATGGCAAAGTAGCGATCCAC-3'	

2 结果

2.1 基本情况

本研究中,病例组和对照组均为176人,其中男性100人,女性76人;病例组年龄为(44.56 \pm 7.38)岁,对照组年龄为(41.56 \pm 6.29)岁。病例组和对照组的一般人口学特征信息比较显示,除年龄、文化程度、BMI外,性别、族别、工龄、倒班情况、婚姻状况、家庭月

收入、职业紧张分布在两组之间差异均无统计学意义 ($P < 0.05$)。两组工人职业紧张程度分布不同, 病例组职业紧张得分高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 352 名油田工人的社会人口学信息及职业紧张状况
Table 2 General information and occupational stress of 352 oilfield workers

项目 Item	病例组 Case group		对照组 Control group		t/χ^2	P
	n	%	n	%		
性别 (Gender)					0.00	1.000
男 (Male)	100	56.8	100	56.8		
女 (Female)	76	43.2	76	43.2		
民族 (Ethnic group)					2.50	0.100
汉族 (Han)	135	76.7	147	83.5		
其他 (Others)	41	23.3	29	16.5		
年龄 (岁) (Age, years, $\bar{x} \pm s$)	44.56 \pm 7.38		41.56 \pm 6.29		-4.10	0.001
工龄 (Working age, years)					1.10	0.300
≤ 15	33	18.7	41	23.3		
> 15	143	81.3	135	76.7		
工种 (Work type)					0.92	0.340
井下 (Underground)	132	75.0	124	70.5		
井上 (Ground)	44	25.0	52	29.5		
文化程度 (Educational level)					22.30	0.001
高中及以下 High school and below	75	42.6	34	19.3		
高中以上 (Above high school)	101	57.4	142	80.7		
倒班情况 (Shift)					0.20	0.700
是 (Yes)	70	39.8	74	42.0		
否 (No)	106	60.2	102	58.0		
婚姻状况 (Marriage)					0.04	1.000
未婚 (Single)	12	6.8	13	7.4		
已婚及其他 Married and others	164	93.2	163	92.6		
家庭月收入 (元) Monthly family income (Yuan)					0.00	1.000
≤ 3500	53	30.1	53	30.1		
> 3500	123	69.9	123	69.9		
BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	25.93 \pm 3.41		23.18 \pm 3.97		-6.97	0.001
职业紧张得分 ($\bar{x} \pm s$) Occupational stress score	174.09 \pm 35.03		165.10 \pm 33.74		-2.45	0.015
职业紧张分组 Occupational stress subgroup					7.01	0.030
低 (Low)	19	10.8	37	21.0		
中 (Middle)	88	50.0	75	42.6		
高 (High)	69	39.2	64	36.4		

2.2 SNP 位点基因型分布

ADD1 基因 rs17833172 位点、Gly460Trp 位点, $\beta 2\text{-AR}$ 基因 1023 位点、rs1042717 位点在病例组和对照组中实际值与期望值的分布一致 ($P > 0.05$), 符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。

ADD1 基因 rs17833172、Gly460Trp 位点在病例组与对照组间的分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$), $\beta 2\text{-AR}$ 基因 1023 位点、rs1042717 位点在两组间分布没有差异 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 352 名油田工人基因型的分布 (%)
Table 3 Distribution of genotypes of 352 oilfield workers

基因位点 Genetic site	基因型 Genotype	病例组 (%) Case group	对照组 (%) Control group	χ^2	P
<i>ADD1</i> rs17833172	AA	11 (6.3)	23 (13.1)	7.711	0.021
	AG	67 (38.1)	77 (43.8)		
	GG	98 (55.7)	76 (43.2)		
<i>ADD1</i> Gly460Trp	GG	56 (31.8)	40 (22.7)	5.686	0.017
	GT	86 (48.9)	86 (48.9)		
	TT	34 (19.3)	50 (28.4)		
$\beta 2\text{-AR}$ 1023	AA	11 (6.3)	9 (5.1)	0.212	0.899
	AG	76 (43.2)	77 (43.8)		
	GG	89 (50.6)	90 (51.1)		
$\beta 2\text{-AR}$ rs1042717	AA	54 (30.7)	48 (27.3)	2.020	0.364
	AG	86 (48.9)	99 (56.3)		
	GG	36 (20.5)	29 (16.5)		

2.3 职业紧张与基因多态性的交互作用

2.3.1 基因的作用 logistic 回归分析结果显示: *ADD1* 基因 rs17833172 位点 GG 基因型可能是患高血压的一个危险因素 ($OR = 2.948$, $95\%CI : 1.209 \sim 7.187$, $P < 0.05$), 而 *ADD1* 基因 Gly460Trp 位点 TT 基因型可能是患高血压的保护因素 ($OR = 0.350$, $95\%CI : 0.155 \sim 0.788$, $P < 0.05$), 其余两个基因位点基因型与高血压患病风险之间的关联无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 352 名油田工人不同基因位点高血压的患病风险分析
Table 4 Risk of hypertension in 352 oilfield workers with different genetic sites

基因位点 Genetic site	回归系数 Regression coefficient	OR (95%CI)	P
<i>ADD1</i> Gly460trp [#]			
GT	-0.587	0.558 (0.268~1.152)	0.114
TT	-1.049	0.350 (0.155~0.788)	0.012
<i>ADD1</i> rs17833172 [#]			
AG	0.637	1.891 (0.755~4.730)	0.173
GG	1.081	2.948 (1.209~7.187)	0.017
$\beta 2\text{-AR}$ 1023 [#]			
AG	-0.157	0.854 (0.296~2.460)	0.770
GG	-0.114	0.892 (0.325~2.441)	0.824
$\beta 2\text{-AR}$ rs1042717 [#]			
AG	-0.261	0.770 (0.417~1.422)	0.404
GG	-0.046	0.954 (0.475~1.919)	0.896

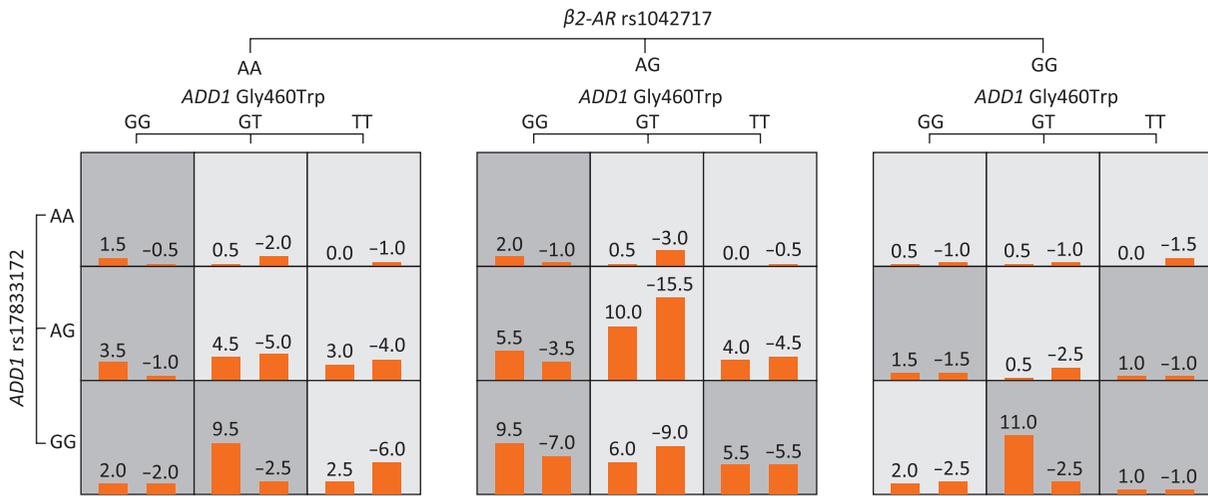
[注] *: 以 GG 为参照组; #: 以 AA 为参照组。

[Note] *: GG as the reference group; #: AA as the reference group.

2.3.2 基因-基因的交相互作用 结果显示：*ADD1* 基因 Gly460Trp 位点、rs17833172 位点， $\beta 2$ -AR 基因 rs1042717 点间的基因-基因交互模型有统计学意义 ($P < 0.05$)，训练集精确度为 0.6，测试集精确度为 0.5，符号检验 $P = 0.01$ ，交叉验证一致性系数为 10/10，见表 5、图 1。树状图显示，*ADD1* 基因 Gly460Trp 位点与 $\beta 2$ -AR 基因 rs104217 位点之间存在较强的正交互作用，见图 2。

表 5 352 名油田工人基因各位点之间交互作用分析
Table 5 Interaction between gene sites of 352 oilfield workers

模型 Model	精确度 Accuracy		符号检验 Sign test		交叉验证 一致性系数 CV consistency
	训练集 Training set	测试集 Testing set	χ^2	P	
<i>ADD1</i> Gly460Trp* <i>ADD1</i> rs17833172	0.6	0.5	7	0.10	8/10
<i>ADD1</i> Gly460Trp* <i>ADD1</i> rs17833172* $\beta 2$ -AR rs1042717	0.6	0.5	9	0.01	10/10
<i>ADD1</i> Gly460Trp* <i>ADD1</i> rs17833172* $\beta 2$ -AR rs1042717* $\beta 2$ -AR 1023	0.6	0.5	8	0.05	10/10



[注] 图中深灰格子、浅灰格子分别表示高危、低危组合，方格中左侧、右侧圆柱分别表示病例组、对照组计分数值。

[Note] The dark gray grid indicates a high-risk combination, and the light gray grid indicates a low-risk combination. The left cylinder in the square indicates the score of the case group, and the right cylinder indicates the score of the control group.

图 1 352 名油田工人 *ADD1* 基因 Gly460Trp 位点、rs17833172 位点和 $\beta 2$ -AR 基因 rs1042717 的基因-基因交互模型

Figure 1 Gene-gene interaction model of *ADD1* gene Gly460Trp and rs17833172 sites and $\beta 2$ -AR gene rs1042717 site in 352 oilfield workers



图 2 352 名油田工人 *ADD1* 基因 Gly460Trp 位点、rs17833172 位点和 $\beta 2$ -AR 基因 rs1042717 的基因-基因交互树状图

Figure 2 Gene-gene interaction dendrogram of *ADD1* gene Gly460Trp and rs17833172 sites and $\beta 2$ -AR gene rs1042717 site in 352 oilfield workers

2.3.3 基因与职业紧张的交互作用 分析结果表明：

职业紧张与 4 个位点交互模型交叉一致性系数最高 (10/10)，训练集精确度为 0.7，测试集精确度为 0.5，模型有统计学意义 ($P = 0.01$)，提示职业紧张与 4 个 SNP 位点存在交互作用，见表 6。树状图显示，*ADD1* 基因 Gly460Trp 位点与 $\beta 2$ -AR 基因 rs104217 位点之间存在较强的正交互作用，见图 3。

表 6 352 名油田工人 *ADD1* 基因、 $\beta 2$ -AR 基因各位点与职业紧张交互作用分析结果

Table 6 Interaction between *ADD1* gene and $\beta 2$ -AR gene polymorphisms and occupational stress in 352 oilfield workers

模型 Model	精确度 Accuracy		符号检验 Sign test		交叉验证一致性系数 CV consistency
	训练集 Training set	测试集 Testing set	χ^2	P	
<i>ADD1</i> Gly460Trp* <i>ADD1</i> rs17833172	0.6	0.5	7	0.10	8/10
<i>ADD1</i> Gly460Trp* <i>ADD1</i> rs17833172* $\beta 2$ -AR rs10427	0.6	0.5	8	0.01	9/10
<i>ADD1</i> Gly460Trp* <i>ADD1</i> rs17833172* $\beta 2$ -AR rs1042717* $\beta 2$ -AR 1023	0.6	0.5	6	0.05	6/10
<i>ADD1</i> Gly460Trp* <i>ADD1</i> rs17833172* $\beta 2$ -AR rs1042717* $\beta 2$ -AR 1023* 职业紧张 (Occupational stress)	0.7	0.5	9	0.01	10/10



图3 352名油田工人ADD1基因、 $\beta 2$ -AR基因各位点与职业紧张交互作用树状图

Figure 3 Gene-environment interaction dendrogram of ADD1 gene and $\beta 2$ -AR gene polymorphisms and occupational stress in 352 oilfield workers

3 讨论

高血压的发病是环境和基因共同作用的结果。近年来有学者关注ADD1基因多态性与高血压发病的关联，但研究结论不一致。龚敏莉等^[13]研究未发现ADD1基因与环境因素存在交互作用，ADD1基因多态性与原发性高血压患病无关联。王宏伟^[14]的研究结果发现，携带ADD1基因rs17833172位点GG基因型者更有可能患高血压，这与本研究结果一致。本研究显示ADD1基因Gly460Trp位点TT基因型是高血压患病的保护因素，本课题组前期研究也有类似发现^[15]。有研究认为高血压易感基因的分布与民族、区域密切相关，Li等^[16]的一项Meta分析发现汉族人群的ADD1基因Gly460Trp基因多态性与原发性高血压患病相关，而在哈萨克族人群中未发现这种关联。本研究在校正民族等混杂因素后进行logistic回归分析，结果显示携带ADD1基因Gly460Trp位点TT基因型是油田工人发生高血压的保护因素。

$\beta 2$ -AR也是高血压的易感基因。既往关于 $\beta 2$ -AR基因的研究主要集中于较为常见的Arg16Gly及Gln27Glu位点，但由于种族差异以及背景差异，研究结果不一致^[17]。本研究显示， $\beta 2$ -AR基因rs1042717位点、1023位点与高血压患病风险之间的关联差异无统计学意义，这与以往的研究结果并不一致。不排除与本研究的样本量较少有关，样本量较少可能会影响 $\beta 2$ -AR基因多态性对高血压患病影响的真实效应。

一直以来，研究者对基因-环境之间的交互在高血压发生发展的调控作用说法不一，Han等^[18]研究显示，ADD1基因Gly460Trp位点与饮酒的交互作用在原发性高血压的发展中具有保护作用，余善法等^[19]研究表明，职业紧张和 $\beta 2$ -AR-16多态性及付出回报和 $\beta 2$ -AR-27多态性的交互作用是高血压发生的一个潜在影响因素。但这些既往研究都是单基因与环境之间的交互作用研究，忽略了其他位点对高血压的影响，本研究既考虑了ADD1与 $\beta 2$ -AR基因之间的交互

作用，同时考虑了两基因组合与职业紧张的交互作用，而且本研究运用广义多因子降维法来分析ADD1与 $\beta 2$ -AR基因各位点间的交互作用及两基因与职业紧张交互作用，避免了使用logistic回归模型等方法处理交互作用存在“维度灾难”的局限^[20]。本研究应用此方法发现了职业紧张与ADD1基因Gly460Trp位点、rs17833172及 $\beta 2$ -AR基因1023位点、rs1042717位点间存在交互作用，并且为最优组合模型，广义多因子降维法的应用对高血压疾病的病因探索具有重要意义。尽管广义多因子降维法在处理高维数据具有一定的优势，但仍需注意的是随着阶数的增加，可能会导致数据的过度拟合，并且随着模型大小增加，预测误差也会增大，并且无法估计交互作用的主效应以及交互作用程度^[21]。

综上，本研究发现在油田工人中ADD1基因rs17833172位点GG基因型是高血压患病的危险因素，而Gly460Trp位点TT基因型是保护因素，ADD1基因Gly460Trp位点、rs17833172位点和 $\beta 2$ -AR基因rs1042717位点间的正交互作用可能会增加高血压的发病风险，职业紧张与ADD1基因Gly460Trp位点、rs17833172位点、 $\beta 2$ -AR基因rs1042717位点、1023位点的交互作用影响着油田工人高血压的发生。因此，应采取措施降低油田工人的职业紧张水平，避免具有基因易感性的油田工人从事高度紧张工作，同时深入职业人群进行相关分子生物学研究，为后期基因-环境交互作用对高血压影响的深入研究提供可靠依据，以促进油田工作人员的职业健康，提高其生命质量。

参考文献

- [1] LUFT FC. What have we learned from the genetics of hypertension? [J]. Med Clin North Am, 2017, 101 (1) : 195-206.
- [2] LIAO X, WANG W, ZENG Z, et al. Association of alpha-ADD1 gene and hypertension risk : a meta-analysis [J]. Med Sci Monit, 2015, 21 : 1634-1641.
- [3] LOU Y, LIU J, HUANG Y, et al. A46g and c79g polymorphisms in the $\beta 2$ -adrenergic receptor gene (adrb2) and essential hypertension risk : a meta-analysis [J]. Hypertens Res, 2010, 33 (11) : 1114-1123.
- [4] 张雪莲, 马依彤, 杨毅宁, 等. 新疆维吾尔自治区汉、维吾尔和哈萨克族人群正常血压和高血压前期状况分析 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39 (6) : 538-542.

- [5] 黄刚, 吴萍, 周婷, 等. A-adducin 基因变异与新疆石河子地区哈萨克族人原发性高血压的相关性 [J]. 石河子大学学报 (自然科学版), 2008, 26 (1) : 12-15.
- [6] 张丽萍, 马瑞, 蒲红伟, 等. 新疆维吾尔族人 β_2 肾上腺素能受体基因多态性与原发性高血压的相关性 [J]. 中华高血压杂志, 2012, 20 (7) : 679-683.
- [7] BEEVERS G, LIP G Y, O'BRIEN E. Abc of hypertension : the pathophysiology of hypertension [J]. BMJ, 2001, 322 (7291) : 912-916.
- [8] YU S F, ZHOU W H, JIANG K Y, et al. Job stress, gene polymorphism of β_2 -AR, and prevalence of hypertension [J]. Biomed Environ Sci, 2008, 21 (3) : 239-246.
- [9] CUSI D, BARLASSINA C, AZZANI T, et al. Polymorphisms of α -adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension [J]. Lancet, 1997, 349 (9062) : 1353-1357.
- [10] 王文, 张维忠, 孙宁玲, 等. 中国血压测量指南 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19 (12) : 1101-1115, 1100.
- [11] 杨新伟, 王治明, 金泰虞, 等. 销售人员、安全服务人员、技术工人职业紧张常模及应用表研制 [J]. 卫生研究, 2006, 35 (5) : 594-598.
- [12] LOU X Y, CHEN G B, YAN L, et al. A generalized combinatorial approach for detecting gene-by-gene and gene-by-environment interactions with application to nicotine dependence [J]. Am J Hum Genet, 2007, 80 (6) : 1125-1137.
- [13] 龚敏莉, 郝玲妹, 范瑞, 等. A-内收蛋白基因 rs4963 多态性与原发性高血压的关联研究 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2015, 23 (9) : 667-671.
- [14] 王宏伟. 中国人群血压对冷加压试验反应的易感性研究及体重与心血管疾病的相关性研究 [D]. 北京: 北京协和医院, 2009.
- [15] 付爱玲, 陶宁, 葛华, 等. 克拉玛依油田工人职业紧张与 *ADD1* 基因对高血压患病率的影响 [J]. 环境与职业医学, 2018, 35 (3) : 203-208.
- [16] LI Y Y. α -adducin gly460trp gene mutation and essential hypertension in a Chinese population : a meta-analysis including 10, 960 subjects [J]. PLoS One, 2012, 7 (1) : e30214.
- [17] CAI W, YIN L, CHENG J, et al. Relationship between the single nucleotide polymorphisms of β_2 -adrenergic receptor 5'-regulatory region and essential hypertension in Chinese Kazakh ethnic minority group [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8 (7) : 8358-8366.
- [18] HAN L, LIU P, WANG C, et al. The interactions between alcohol consumption and DNA methylation of the *ADD1* gene promoter modulate essential hypertension susceptibility in a population-based, case-control study [J]. Hypertens Res, 2015, 38 (4) : 284-290.
- [19] 余善法, 周文慧, 谷桂珍, 等. 职业紧张和 β_2 -AR 基因多态性与高血压关系的病例对照研究 [J]. 工业卫生与职业病, 2010, 36 (2) : 93-98.
- [20] 冯聪蕊, 张伟丽. 广义多因素降维法在心脑血管病基因-基因/环境交互作用分析及风险预测中的应用 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2017, 9 (10) : 47-52.
- [21] 沈佳薇, 胡晓菡, 师咏勇. 全基因组基因-基因相互作用研究现状 [J]. 遗传, 2011, 33 (8) : 820-828.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 丁瑾瑜)