调查研究
Investigation

CYP11B2 基因多态性对高温作业钢铁工人原发性高血压易感性的影响

王金[1]，王颖[2]，李培帅[1]，秦萌[1]，蒋守芳[1]，佟俊旺[1]

1. 华北理工大学公共卫生学院，河北 唐山 063210
2. 华北理工大学附属医院内分泌科，河北 唐山 063000

摘要：

[背景] 原发性高血压（essential hypertension，EH）的发病由多种遗传和环境因素共同决定。在遗传因素中，*CYP11B2* 基因-344T/C多态性的研究较多，高温作为职业危险因素，二者有可能交互作用于EH。

[目的] 探讨 *CYP11B2* 基因-344T/C多态性和高温作业的交互作用对钢铁工人EH易感性的影响。

[方法] 选择793名钢铁企业男性工人进行病例对照研究，包括EH组284例和对照组509例。对研究对象开展职业流行病学调查，采集静脉血。检测工作场所高温与噪声暴露情况。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性检测工人 *CYP11B2* 基因-344T/C的多态性。采用多因素logistic回归和叉生分析方法分析 *CYP11B2* 基因-344T/C多态性与高温作业的相乘及相加交互作用对男性钢铁工人EH易感性的影响。

[结果] 等位基因分析中，携带C等位基因工人患EH的危险性是携带T等位基因者的1.39倍（95%*CI*：1.09~1.77）。多因素logistic回归显示，高温作业者患EH的危险性是非高温作业者的1.43倍（95%*CI*：1.03~2.00），携带CC基因型工人患EH的危险性是TT型的2.48倍（95%*CI*：1.38~4.47）。高温和 *CYP11B2* 基因-344T/C多态性未显示出对于EH的相加交互作用（*U*=-0.258，*P*>0.05）与相乘交互作用（CC基因型 *OR*=2.77，95%*CI*：0.97~7.88）。

[结论] *CYP11B2* 基因-344T/C多态性中CC基因型可能是患EH的易感基因，在与EH的分析中，未发现其基因多态性与高温作业存在相加或相乘的交互作用。

关键词：高血压；高温作业；基因多态性；交互作用

Effect of *CYP11B2* gene polymorphism on susceptibility to essential hypertension in steel workers exposed to high temperature

WANG Jin[1], WANG Ying[2], LI Pei-shuai[1], QIN Meng[1], JIANG Shou-fang[1], TONG Jun-wang[1] (1.*School of Public Health, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei* 063210*, China;* 2.*Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei* 063000*, China*)

Abstract:

[Background] The onset of essential hypertension (EH) is determined by a combination of genetic and environmental factors. Among the genetic factors, *CYP11B2* gene-344T/C polymorphism is frequently studied. High temperature as an occupational risk factor and the polymorphism may have an interaction effect on EH.

[Objective] This study investigates the effect of the interaction between *CYP11B2* gene-344T/C polymorphism and high temperature exposure on the susceptibility of steel workers to EH.

[Methods] A case-control study was conducted among 793 male workers in an iron and steel enterprises, including 284 EH patients and 509 controls. An occupational epidemiological survey was conducted and venous blood samples were collected. High temperature and noise exposure in workplace were detected. *CYP11B2* gene-344T/C polymorphism was detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. Multiple logistic regression and fork analysis were used to analyze the additive and multiplying effects of *CYP11B2* gene-344T/C polymorphism and high temperature operation on the susceptibility of male steel workers to EH.

[Results] In the allelic analysis, the risk of developing EH in C allele carriers was 1.39 times that

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.19293

基金项目
河北省卫生和计划生育委员会项目（20160216）

作者简介
王金（1992—），女，硕士生；
E-mail：wangjin_icy@163.com

通信作者
佟俊旺，E-mail：junwangtong@163.com

伦理审批 已获取
利益冲突 无申报
收稿日期 2019-04-29
录用日期 2019-07-16

文章编号 2095-9982(2019)09-0831-05
中图分类号 R134⁺.3
文献标志码 A

▸引用
王金，王颖，李培帅，等. *CYP11B2* 基因多态性对高温作业钢铁工人原发性高血压易感性的影响[J]. 环境与职业医学，2019，36（9）：831-835.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19293

Funding
This study was funded.

Correspondence to
TONG Jun-wang, E-mail: junwangtong@163.com

Ethics approval Obtained
Competing interests None declared
Received 2019-04-29
Accepted 2019-07-16

▸To cite
WANG Jin, WANG Ying, LI Pei-shuai, et al. Effect of *CYP11B2* gene polymorphism on susceptibility to essential hypertension in steel workers exposed to high temperature[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(9): 831-835.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19293

in T allele carriers (95%*CI*: 1.09-1.77). The multiple logistic regression results showed that the risk of developing EH in workers with high temperature operation was 1.43 times that in workers without (95%*CI*: 1.03-2.00), and the risk in workers carrying CC genotype was 2.48 times that in workers carrying TT genotype (95%*CI*: 1.38-4.47). High temperature and *CYP11B2* gene-344T/C polymorphism did not show additive interaction (*U*=–0.258, *P*>0.05) or multiplication interaction (CC genotype *OR*=2.77, 95%*CI*: 0.97-7.88) for EH.

[Conclusion] The CC genotype of *CYP11B2* gene-344T/C polymorphism is associated with elevated EH susceptibility. No additive or multiplication interaction between its gene polymorphism and high temperature operation is found.

Keywords: hypertension; high temperature operation; gene polymorphism; interaction

原发性高血压（essential hypertension，EH）作为一种复杂的慢性非传染性疾病，由多种遗传和环境因素共同决定[1]，是心血管疾病（cardiovascular diseases，CVD）的主要危险因素[2]。2012年中国18岁及以上成人高血压患病率为25.2%[3]，较2002高血压患病率18.8%[4]显著增加。近年来，关于*CYP11B2*基因-344T/C多态性与EH的研究较多，但结果并不一致。我国从事钢铁行业的工人数量庞大，其职业危险因素众多，高温是其中重要的危险因素之一[5]。本研究以某钢铁企业高温作业工人为研究对象，开展病例对照研究，分析高温作业与*CYP11B2*基因-344T/C多态性的交互作用对EH的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取唐山某钢铁集团2014年3月至2014年7月参加职业健康检查的男性职工作为研究对象，依据《中国高血压防治指南》（2010年修订版第三版）的标准进行高血压的判定。

病例组的纳入标准：①被诊断为EH；②汉族；③大于或等于18周岁。排除标准：①肝肾病史；②检出高血糖或糖尿病病史；③患有继发性高血压或其他心血管系统疾病；④暴露于噪声。对照组中入选者相对于病例组具有相同的入选和排除标准，但根据相同诊断标准诊断为非高血压患者。最终纳入研究对象共793人；其中，病例组284人，对照组509人，所有研究对象均经知情同意后入选。

1.2 研究方法

1.2.1 现场调查 包括现场问卷调查、体检资料收集及高温作业的判定。

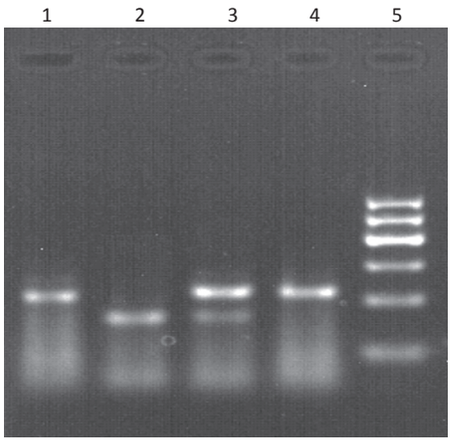
现场问卷调查：对所有研究对象，按照统一的调查表，由经过统一培训的人员采用面对面访谈式进行调查。调查内容包括：①一般人口学特征，包括性别、年龄、婚姻状况、文化程度、家庭收入等；②职业史，包括倒班、工龄、工种等；③生活方式，包括吸烟、饮酒、饮茶（分为“不吸/饮或吸/饮但已戒”和“现在吸/饮”二类），食盐（嗜淡、一般、嗜咸），油炸食品、肉类、粗粮、蔬菜、水果的摄入和体育锻炼（<3次/周为偶尔，≥3次/周为经常），心理应激（工作、家庭、经济、情绪压力均以有时有及以下为较小，周期有及以上为较大）等；④个人病史及高血压家族史。

体检资料收集：收集研究对象身高和体重。唐山某钢铁集团体检中心提供对象血清中总胆固醇（total cholesterol，TC）、甘油三酯（triglyceride，TG）检测结果。

高温作业的判定：根据GBZ/T 189.7—2007《工作场所物理因素测量 第7部分：高温》[6]，于2014年7月和8月（一年中最热的月份）使用QT-36 WBGT值测定仪（Quest，美国）测量湿球黑球温度（WBGT）。以WBGT≥25℃，且暴露于生产热源者判定为高温作业者。

1.2.2 血样采集 使用EDTA抗凝采集研究对象空腹静脉血5 mL，于–80℃冰箱储存。

1.2.3 *CYP11B2*基因-344T/C位点基因多态性检测 应用血液基因组DNA小量提取试剂盒（北京庄盟国际生物基因科技有限公司，中国）提取DNA，并对*CYP11B2*基因-344T/C位点进行多态性检测。*CYP11B2*基因-344T/C的上游引物：5′-ACAACGTATCGAGATTCC-3′；下游引物：5′-GGCTGAGAGGAGTAAAAT-3′。聚合酶链反应（polymerase chain reaction，PCR）的总反应体积为25 μL［上游引物1.0 μL，下游引物1.0 μL，引物浓度均为10 μmol/L，高纯度耐热DNA聚合酶（Taq Master Mix）12.5 μL，DNA模板1.0 μL和去离子水9.5 μL］，使用PCR仪进行35个循环反应。94℃预变性5 min。94℃变性20 s，58℃退火40 s，72℃延伸40 s。在第35个周期结束后，在72℃条件下延伸5 min。PCR的产物由限制性内切酶Hae III在37℃水浴条件下反应2 h，于2.0%琼脂糖凝胶上用溴化乙锭染色后进行电泳。通过紫外分析仪检测并区分出*CYP11B2*基因-344T/C的各基因型，如图1所示。



[注] 1：TT（218 bp）；2：CC（55 bp+163 bp）；3：TC（55 bp+163 bp+218 bp）；4：PCR 扩增产物；5：DNA Marker。

图 1 *CYP11B2* 基因 -344T/C 多态性琼脂糖凝胶（2%）电泳图

1.3 统计学分析

Epidata 3.0 建立数据库，使用 SPSS 22.0 进行分析。对对照组进行哈迪 - 温伯格遗传平衡定律检验，比较病例组和对照组 *CYP11B2* 基因 -344T/C 分布。采用非条件多因素 logistic 回归分析高温和基因对于患 EH 的影响，以叉生分析方法和 logistic 回归方法分别基于相加和相乘模型，分析高温 - 基因交互作用对于患 EH 的影响。

叉生分析方法中，将基因和环境因素整理成如表 1 所示的列联表。进行 *U* 检验，如具有统计学意义，则计算交互作用指数、交互作用归因比、纯交互作用归因比、交互作用超额相对危险度和交互作用的比数比估计值。

表 1 基因 - 环境交互作用分析的 2×4 列联表

基因（G）	环境因子（E）	病例组	对照组	*OR*	意义
-	-	*g*	*h*	1	共同对照
-	+	*e*	*f*	$OR_E=eh/fg$	E 单独作用效应
+	-	*c*	*d*	$OR_G=ch/dg$	G 单独作用效应
+	+	*a*	*b*	$OR_{GE}=ah/bg$	G、E 联合作用效用

2 结果

2.1 一般情况

EH 组高温暴露比率高于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。EH 组的年龄、工龄、已婚占比、体重指数（BMI）、高血压家族史占比、饮酒占比、TC 和 TG 均高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；EH 组的大学及以上占比和经常摄入水果占比均低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。其余各项因素包括家庭收入等差异均无统计学意义（$P>0.05$）。见表 2。

表 2 病例组与对照组一般情况的比较 [人数（%）]

因素	EH 组（*n*=284）	对照组（*n*=509）	*t* (χ^2/*U*)	*P*
年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	40.07±8.06	36.90±8.12	-5.271	**<0.001**
工龄（$\bar{x}\pm s$，年）	19.80±9.17	16.24±9.29	-5.187	**<0.001**
已婚	266（93.66）	454（89.19）	4.353	**0.037**
大学及以上文化程度	54（19.01）	158（31.04）	21.015	**<0.001**
BMI（$\bar{x}\pm s$，kg/m^2）	26.31±3.83	24.76±3.12	-6.157	**<0.001**
家庭月收入≥3 000 元	267（94.01）	463（90.96）	2.321	0.128
高温作业	135（47.5）	205（40.3）	3.923	**0.048**
倒班	212（74.65）	371（72.89）	0.290	0.590
有高血压家族史	115（40.49）	136（26.72）	15.986	**<0.001**
吸烟	160（56.34）	288（56.58）	0.004	0.947
饮酒	79（27.82）	107（21.02）	4.688	**0.030**
饮茶	134（47.18）	210（41.26）	2.606	0.106
食盐摄入为嗜咸	90（31.69）	141（27.70）	1.921	0.383
经常摄入油炸食品	32（11.27）	51（10.02）	0.303	0.582
经常摄入肉类	107（37.68）	202（39.69）	0.310	0.578
经常摄入粗粮	59（20.77）	94（18.47）	0.623	0.430
经常摄入蔬菜	225（79.23）	425（83.50）	2.250	0.134
经常摄入水果	162（57.04）	332（65.23）	5.198	**0.023**
经常体育锻炼	84（29.58）	127（24.95）	1.998	0.157
工作压力较大	108（38.03）	194（38.11）	0.001	0.981
家庭压力较大	35（12.32）	79（15.52）	1.513	0.219
经济压力较大	66（23.24）	139（27.31）	1.575	0.210
情绪压力较大	11（3.87）	29（5.70）	1.266	0.260
TC（mmol/L）*	4.85（4.30，5.48）	4.61（4.08，5.20）	61 730.500	**0.001**
TG（mmol/L）*	1.56（1.07，2.09）	1.35（0.97，1.89）	62 397.500	**0.001**

[注] *：TC 和 TG 经由正态性检验，均显示不符合正态分布，用中位数（P_{25}，P_{75}）表示，并进行两独立样本的秩和检验。

2.2 *CYP11B2* 基因 -344T/C 与 EH 的关联性分析

对照组 *CYP11B2* 基因 -344T/C 基因型分布符合哈迪 - 温伯格平衡定律。进一步进行等位基因模型和以 TT 基因型为对照，研究 TC+CC 基因型与 EH 关联的显性基因型模型及以 TT+TC 基因型为对照，研究 CC 基因型与 EH 关联的隐性基因型模型的分析。结果如表 3 所示，等位基因和隐性基因型模型中，均发现与钢铁工人 EH 之间存在统计学相关性（$P<0.05$）；而显性基因型模型中，未发现其与钢铁工人 EH 之间存在统计学相关性（$P>0.05$）。

表 3 EH 组与对照组 *CYP11B2* 基因 -344T/C 基因型与等位基因的分布情况

模型	基因型	EH 组 [*n*（%）]	对照组 [*n*（%）]	*OR*（95%*CI*）	*P*
等位基因	T	395（69.5）	775（76.1）	—	—
	C	173（30.5）	243（23.9）	1.39（1.09~1.77）	**0.008**
显性基因型	TT	143（50.4）	299（58.7）	—	—
	TC+CC	141（49.6）	210（41.3）	1.36（0.99~1.86）	0.056
隐性基因型	TT+TC	252（88.7）	476（93.5）	—	—
	CC	32（11.3）	33（6.5）	2.20（1.26~3.84）	**0.006**

[注] 模型调整了年龄、工龄、婚姻状况、文化水平、BMI、高血压家族史、饮酒、水果摄入、TC 及 TG 和高温作业情况。

2.3 多因素 logistic 回归分析 *CYP11B2* 基因 -344T/C 多态性与 EH 的关系

将 EH 作为应变量，其他环境和遗传因素作为自变量进行非条件 logistic 逐步回归，筛选出与 EH 有关的变量，并结合以往文献中存在意义的变量进行多次回归分析找到最佳模型。结果发现，高温作业者患 EH 的危险性是非高温作业者的 1.43 倍（95%*CI*：1.03~2.00）。BMI ⩾ 24 kg^2/cm、大学及以上文化程度、有高血压家族史和 TC>5.72 mmol/L 者与 EH 的关联均有统计学意义（*P*<0.05）。携带 CC 基因型工人患 EH 的危险性是 TT 基因型的 2.48 倍（95%*CI*：1.38~4.47）。见表 4。

表 4 多因素 logistic 回归分析 *CYP11B2* 基因 -344T/C 多态性与原发性高血压的关系

因素	分类	*b*	S_b	Wald χ^2	*P*	*OR*（95%*CI*）
CYP11B2 基因 -344T/C	TT	—	—	—	—	1.00
	TC	0.166	0.175	0.903	0.342	1.18（0.84~1.66）
	CC	0.910	0.300	9.231	**0.002**	2.48（1.38~4.47）
高温作业	非	—	—	—	—	1.00
	是	0.361	0.171	4.457	**0.035**	1.43（1.03~2.00）
BMI（kg^2/cm）	<24	—	—	—	—	1.00
	24~	0.516	0.190	7.390	**0.007**	1.68（1.16~2.43）
	28~	1.131	0.233	23.465	**<0.001**	3.10（1.96~4.89）
文化程度	初中及以下	—	—	—	—	1.00
	高中或中专	-0.442	0.228	3.769	0.052	0.64（0.41~1.00）
	大学及以上	-0.798	0.285	7.863	**0.005**	0.45（0.26~0.79）
高血压家族史	无	—	—	—	—	1.00
	有	0.597	0.174	11.808	**0.001**	1.82（1.29~2.55）
TC（mmol/L）	⩽5.72	—	—	—	—	1.00
	>5.72	0.483	0.231	4.361	**0.037**	1.62（1.03~2.55）

2.4 基于相加模型的高温 - 基因交互作用分析

叉生分析结果显示，高温单独效应的 *OR*=1.49，*CYP11B2* 基因 -344T/C 的 TC+CC 基因型相对于 TT 基因型的单独效应 *OR*=1.55，高温及基因两者联合作用的 *OR*=1.92，但是通过交互作用的假设检验，*U*=-0.258，*P*=0.797>0.05，表明 *CYP11B2* 基因 -344T/C 与高温未显示出相加的交互作用。见表 5。

表 5 *CYP11B2* 基因 -344T/C 与高温的相加交互作用分析

基因型	高温作业	病例组	对照组	*OR*
TT	非	69	174	1.00
TT	是	74	125	1.49
TC+CC	非	80	130	1.55
TC+CC	是	61	80	1.92

[注] 交互作用项检验，*U*=-0.258，*P*=0.797。

2.5 基于相乘模型的高温 - 基因交互作用分析

将 EH 作为应变量，BMI、文化程度分级、高血压家族史、TC 分级作为控制变量，将 *CYP11B2* 基因 -344T/C 及其交互项引入 logistic 回归方程，以风险最小的 TT 基因型和非高温作业组合作为对照，分析 *CYP11B2* 基因 -344T/C 与高温的相乘交互作用对于高血压的影响，未发现 *CYP11B2* 基因 -344T/C 与高温具有相乘的交互作用。见表 6。

表 6 *CYP11B2* 基因 -344T/C 与高温的相乘交互作用分析

基因型	高温作业	*P*	*OR*（95%*CI*）	P^a	OR^a（95%*CI*）
TT	非	0.071	1.00	0.118	1.00
TC	是	0.114	1.37（0.93~2.03）	0.352	1.22（0.81~1.84）
CC	是	0.076	2.47（0.91~6.73）	0.057	2.77（0.97~7.88）

[注] a：调整了 BMI、文化程度分级、高血压家族史、TC 分级。

3 讨论

EH 是由环境和遗传因素共同影响所致，其作用机制至今尚未查明。研究发现，肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）被认为在血压调节、水盐平衡的维持以及心血管组织的重塑中起重要作用[7]。醛固酮是 RAAS 的核心组成部分，醛固酮合成酶是醛固酮合成过程中的关键性酶，*CYP11B2* 基因编码醛固酮合成酶，催化脱氧皮质酮经多步反应生成醛固酮，是醛固酮合成的标志基因[8]。*CYP11B2* 基因 -344T/C 位点多态性和 EH 之间的关联已被多次研究，结果各有不同。有研究表明 EH 与 C 等位基因呈正相关[9-10]，也有研究表明其与 T 等位基因存在相关[11-12]，但有的研究表明其与 *CYP11B2* 基因没有关联[13]。本研究在多因素 logistic 回归分析中，发现 CC 基因型者患 EH 的危险性是 TT 基因型者的 2.48 倍（95%*CI*：1.38~4.47），说明 CC 基因型可能是患 EH 的易感基因。

研究表明，从事高温作业工人的 EH 患病率高于一般人群[14]，且在高温作业后血浆醛固酮浓度降低[15]。而醛固酮可通过调节肾脏对水的重吸收而维持水盐平衡的作用。在高温和醛固酮的双重作用下，机体水分大量损耗，致使血液浓缩，而在机体散热时心脏向皮肤血管网输送大量的血液，使其负荷增加，进而导致血压升高[16]。本次研究中发现，高温作业者患 EH 的危险性是非高温作业者的 1.43 倍（95%*CI*：1.03~2.00），高温是患 EH 的一个危险因素。本研究中除高温和基因多态性外，BMI、文化程度分级、高血压家族史和 TC 分级均与 EH 有关，与类似的研究结果一致[17-18]。

Pan 等[19] 在中国蒙古族人群高血压风险的研究中发现 *CYP11B2* 基因型与饮酒之间存在相互作用。在

CYP11B2 启动子甲基化和吸烟的交互作用对于 EH 影响的研究中，检测到甲基化位点 1、3、4 之间存在相互作用，且吸烟与 EH 风险增加相关（*OR*=4.62，$P_{调整}$=0.011）[2]。职业因素对于 EH 的影响研究中，高温和 *CYP11B2* 基因 -344T/C 多态性的交互作用尚未见报道。叉生分析表作为病例对照研究中基本的流行病学分析单元，具有信息量丰富、计算直观等优点。通过叉生分析表，不仅可分别获得基因和环境因素各自的主效应，还可获得基于两因素对疾病的交互作用值；另外，相加模型可以更深的了解其公共卫生学意义。本次在将高温和 *CYP11B2* 基因 -344T/C 多态性进行相加和相乘模型的交互作用分析中，均未发现二者存在交互作用（*P*>0.05）。但相加模型只适合单个基因与单个环境因子或单个基因与单个基因的交互作用，尚存在一些局限性[20]。

今后研究需要进一步扩大研究规模，增加匹配的患者和对照人数，并考虑更多潜在混杂因素的影响。由于成组病例对照研究的局限性，为了增加因果关系的论证力度，今后还应考虑开展人群的队列研究。

参考文献

[1] SRIVASTAVA K，CHANDRA S，NARANG R，et al. E-selectin gene in essential hypertension：a case-control study [J]. Eur J Clin Invest，2018，48（1）：1-8.

[2] GU T，MAO S，FAN R，et al. Interactions between *CYP11B2* promoter methylation and smoking increase risk of essential hypertension [J]. BioMed Res Int，2016，2016：1454186.

[3] 林晓斐.《中国居民营养与慢性病状况报告（2015 年）》发布 [J]. 中医药管理杂志，2015，23（13）：89.

[4] 王陇德. 中国居民营养与健康状况调查报告之一 2002 综合报告 [M]. 北京：人民卫生出版社，2005：53-57.

[5] 柴峰，佟俊旺，杨静波，等. 钢铁生产工人高温作业分级与高血压关系研究 [J]. 中国职业医学，2016，43（4）：442-446.

[6] 工作场所物理因素测量 第 7 部分：高温：GBZ/T 189.7—2007 [S]. 北京：中国标准出版社，2007.

[7] YANG Y L，MO Y P，HE Y S，et al. Correlation between renin-angiotensin system gene polymorphisms and essential hypertension in the Chinese Yi ethnic group [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst，2015，16（4）：975-981.

[8] VAMSI U M，SWAPNA N，PADMA G，et al. Haplotype association and synergistic effect of human aldosterone synthase（*CYP11B2*）gene polymorphisms causing susceptibility to essential hypertension in Indian patients [J]. Clin Exp Hypertens，2016，38（8）：659-665.

[9] JI X，QI H，LIU D B，et al. Associations between human aldosterone synthase CYP11B2（-344T/C）gene polymorphism and antihypertensive response to valsartan in Chinese patients with essential hypertension [J]. Int J Clin Exp Med，2015，8（1）：1173-1177.

[10] PATNAIK M，PATI P，SWAIN S N，et al. Aldosterone synthase C-344T，angiotensin II type 1 receptor A1166C and 11-β hydroxysteroid dehydrogenase G534A gene polymorphisms and essential hypertension in the population of Odisha，India [J]. J Genet，2014，93（3）：799-808.

[11] RAJAN S，RAMU P，UMAMAHESWARAN G，et al. Association of aldosterone synthase（CYP11B2 C-344T）gene polymorphism & susceptibility to essential hypertension in a south Indian Tamil population [J]. Indian J Med Res，2010，132：379-385.

[12] STAESSEN J A，LI Y，THIJS L. Meta-analysis of blood pressure and the CYP11B2 polymorphism highlights the need for better designed studies [J]. J Hypertens，2007，25（1）：37-39.

[13] TSUJITA Y，IWAI N，KATSUYA T，et al. Lack of association between genetic polymorphism of *CYP11B2* and hypertension in Japanese：the Suita study [J]. Hypertens Res，2001，24（2）：105-109.

[14] 肖孟迎，王朝阳，范红敏，等. 职业性高温暴露年限与高血压患病的关系：基于限制性立方样条模型 [J]. 环境与职业医学，2016，33（11）：1031-1036.

[15] KIRBY C R，CONVERTINO V A. Plasma aldosterone and sweat sodium concentrations after exercise and heat acclimation [J]. J Appl Physiol，1986，61（3）：967-970.

[16] 侯书强. 探讨高温作业对高血压病的影响 [J]. 疾病监测与控制，2017，11（5）：395-396.

[17] 姚向晖，范红敏，王东，等. 煤矿工人 *ADRA2B* 基因 Arg16Gly 多态性和倒班的交互作用与原发性高血压的关系 [J]. 环境与职业医学，2013，30（6）：450-453，456.

[18] TONG J，WANG Y，YUAN J，et al. Effect of interaction between noise and A1166C site of AT1R gene polymorphism on essential hypertension in an iron and steel enterprise workers [J]. J Occup Environ Med，2017，59（4）：412-416.

[19] PAN X Q，ZHANG Y H，LIU Y Y，et al. Interaction between the C（-344）T polymorphism of *CYP11B2* and alcohol consumption on the risk of essential hypertension in a Chinese Mongolian population [J]. Eur J Epidemiol，2010，25（11）：813-821.

[20] 生利健，李金梅，方军凯，等. 叉生分析在复杂疾病基因 - 基因、基因 - 环境交互作用研究中的应用 [J]. 中国医院统计，2011（3）：193-196.

（**英文编辑**：汪源；**编辑**：龚士洋，丁瑾瑜；**校对**：王晓宇）