

ABCA1、AGT 基因和职业紧张交互作用与高血压的关系

付爱玲^{1,2}, 李欣泽¹, 刘昕¹, 刘继文¹

1. 新疆医科大学公共卫生学院, 新疆 乌鲁木齐 830011

2. 新疆医科大学附属肿瘤医院病案管理科, 新疆 乌鲁木齐 830011

摘要:

[背景] 高血压是基因与环境共同作用导致的疾病。目前关于职业紧张、ATP 结合盒转运体 A1 基因(ABCA1)和血管紧张素原基因(AGT)多态性与高血压关系的研究多为关注单基因或单环境影响。

[目的] 探讨 ABCA1 和 AGT 基因位点多态性和职业紧张交互作用与高血压患病的关系。

[方法] 将 2018 年课题组在克拉玛依油田工人中采用随机整群抽样方法调查的 1200 人中的 198 例高血压患者作为病例, 按照性别、年龄(± 3 岁)和民族 1:1 匹配的原则选择相应的对照组, 剔除血样、问卷或 DNA 纯(浓)度不达标者, 最终确定病例组和对照组均为 153 人。运用调查问卷收集油田工人的一般信息, 并通过修订版的职业紧张量表(OSI-R)进行职业紧张程度的评价。运用聚合酶链式反应限制性片段长度多态性技术检测 ABCA1 V825I、R219K 位点和 AGT M235T、T174M 位点的基因型。采用广义多因子降维法分析 ABCA1 和 AGT 的基因-基因交互作用, 以及基因-职业紧张的交互作用与高血压患病率的关系。

[结果] 病例组和对照组职业紧张程度的分布差异具有统计学意义($P=0.001$), 病例组的高度职业紧张检出率(65.4%)高于对照组(47.7%)。病例组和对照组的 ABCA1 V825I 位点、R219K 位点, AGT M235T 位点基因型和等位基因的分布差异均有统计学意义($P<0.05$)。条件 logistic 回归结果显示, ABCA1 V825I 位点 VI、II 基因型($OR_{VI}=1.682$, 95%CI: 1.099~2.573; $OR_{II}=1.708$, 95%CI: 1.045~2.790)、AGT M235T 位点 TT 基因型($OR=1.645$, 95%CI: 1.022~2.647)、高度职业紧张($OR=2.642$, 95%CI: 1.228~5.686)人群高血压患病风险更高($P<0.05$); 而 ABCA1 R219K 位点和 AGT T174M 位点多态性与高血压患病的关联无统计学意义($P>0.05$)。ABCA1 V825I、R219K 位点与 AGT M235T 位点之间的基因-基因交互作用与高血压患病有关(训练集和测试集的精确度分别为 0.68 和 0.63, 交叉验证一致性系数为 10/10, $P<0.05$), 且 ABCA1 V825I 与 AGT M235T 位点呈正交互作用; ABCA1 V825I、R219K 位点、AGT M235T 位点与职业紧张间的基因-环境交互作用与高血压患病有关(训练集和测试集精确度为 0.74 和 0.63, 交叉验证一致性系数为 10/10, $P<0.05$), 且 AGT M235T 位点与职业紧张呈负交互作用。

[结论] ABCA1 V825I 位点 VI、II 基因型、AGT M235T 位点 TT 基因型和高度职业紧张可能是克拉玛依油田工人高血压的危险因素, 且 ABCA1、AGT 基因多态性和职业紧张三者之间的基因-基因、基因-环境的交互作用与高血压患病有关。

关键词: 职业紧张; 基因多态性; 交互作用; 高血压

Relationship of hypertension with interactions among ABCA1 gene, AGT gene, and occupational stress FU Ailing^{1,2}, LI Xinze¹, LIU Xin¹, LIU Jiwen¹ (1. School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 2. Medical Record Management Department, The Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

Abstract:

[Background] Hypertension is influenced by both genes and environment. At present, most studies on the relationship among occupational stress, polymorphisms of ATP binding cassette subfamily A member 1 (ABCA1) or angiotensinogen (AGT) genes, and hypertension focus on single gene or single environmental effects.

[Objective] To investigate the relationship of potential interactions between ABCA1 and AGT gene



DOI 10.11836/JEOM22138

基金项目

国家自然科学基金项目(81460489)

作者简介

付爱玲(1991—), 女, 博士生;

E-mail: 13639949635@163.com

通信作者

刘继文, E-mail: liujiwendr@163.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2022-04-13

录用日期 2022-08-16

文章编号 2095-9982(2022)10-1115-07

中图分类号 R135

文献标志码 A

补充材料

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22138

►引用

付爱玲, 李欣泽, 刘昕, 等. ABCA1、AGT 基因和职业紧张交互作用与高血压的关系 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(10): 1115-1121.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22138

Funding

This study was funded.

Correspondence to

LIU Jiwen, E-mail: liujiwendr@163.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2022-04-13

Accepted 2022-08-16

Supplemental material

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22138

► To cite

FU Ailing, LI Xinze, LIU Xin, et al. Relationship of hypertension with interactions among ABCA1 gene, AGT gene, and occupational stress[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(10): 1115-1121.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22138

polymorphisms and occupational stress with the prevalence of hypertension.

[Methods] A total of 198 hypertensive patients were selected as the case group from the 1200 oilfield workers in Karamay Oilfield in 2018 with random cluster sampling method, and the control group was selected as 1:1 matched subjects for sex, age (± 3 years), and ethnicity, after excluding blood samples, questionnaires, or DNA purity (concentration) that did not meet the inclusion criteria. Finally, 153 workers in the hypertension case group and 153 workers in the control group were determined. A questionnaire was used to collect general information of the oilfield workers, and the Occupational Stress Inventory Revised Edition (OSI-R) was used to evaluate occupational stress. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism technology was used to detect the genotypes of *V825I* and *R219K* loci of *ABCA1* as well as *M235T* and *T174M* loci of *AGT*. The gene-gene interaction of *ABCA1* and *AGT* and the relationship between the interaction of gene-occupational stress and the prevalence of hypertension were analyzed by generalized multi-factor dimensionality reduction method.

[Results] The difference of reported occupational stress between the hypertension case group and the control group was statistically significant ($P=0.001$), and the reporting rate of high occupational stress in the case group (65.4%) was higher than that in the control group (47.7%). The genotype and allele distributions of *ABCA1 V825I*, *ABCA1 R219K*, and *AGT M235T* between the hypertension case group and the control group were significantly different ($P<0.05$). The results of conditional logistic regression analysis showed that *VI* and *II* genotypes at *V825I* locus of *ABCA1* ($OR_{VI}=1.682$, 95%CI: 1.099-2.573; $OR_{II}=1.708$, 95%CI: 1.045-2.790), *TT* genotype at *M235T* locus of *AGT* ($OR=1.645$, 95%CI: 1.022-2.647), and high occupational stress ($OR=2.642$, 95%CI: 1.228-5.686) increased the risks for hypertension ($P<0.05$). There was no significant correlation between *ABCA1 R219K* or *AGT T174M* polymorphisms and the prevalence of hypertension ($P>0.05$). The gene-gene interactions between *ABCA1 V825I* and *R219K* loci and *AGT M235T* locus were associated with hypertension (accuracy on training and test sets was 0.68 and 0.63, respectively, with a cross-validation coefficient of 10/10, $P<0.05$), and *ABCA1 V825I* locus positively interacted with *AGT M235T* locus. The gene-environment interactions among *ABCA1 V825I* and *R219K* loci, *AGT M235T* locus, and occupational stress were associated with hypertension (accuracy on training and test sets was 0.74 and 0.63, respectively, with a cross-validation coefficient of 10/10, $P<0.05$), and *AGT M235T* locus negatively interacted with occupational stress.

[Conclusion] Genotype *VI* and *II* of *V825I* locus at *ABCA1*, genotype *TT* of *M235T* locus at *AGT*, and high occupational stress may be risk factors for oilfield workers' hypertension in Karamay, and the interactions of gene-gene and gene-environment among *ABCA1* and *AGT* gene polymorphisms and occupational stress may be associated with hypertension.

Keywords: occupational stress; gene polymorphism; interaction; hypertension

高血压是导致残疾和过早死亡的常见慢性心血管疾病,每年造成 900 多万人死亡^[1]。有队列研究已证实职业紧张会增加职业人群炎症性肠病、冠心病、缺血性心脏疾病和高血压的罹患风险^[2-3]。Landsbergis 等^[4]学者基于 29 项(1985—2012 年)研究的 meta 分析结果显示职业紧张是血压升高的危险因素。较高的职业紧张水平与高血压的患病率增加有关,该结论已在警察和煤矿工人等职业人群中被证实^[5]。血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)基因(*AGT*)和 ATP 结合盒转运体 A1(ATP binding cassette subfamily A member 1, *ABCA1*)基因(*ABCA1*)都是高血压的易感基因。*AGT* 基因调控血浆 AGT 水平,血浆 AGT 水平的变化会引起血压波动进而导致高血压的发生与发展。*ABCA1* 基因调控细胞膜蛋白 *ABCA1* 的表达,*ABCA1* 表达异常会使高密度脂蛋白合成受阻,导致血脂异常^[6],而血脂异常是高血压的独立危险因素^[7]。高血压的发生发展是遗传^[8]、心理^[5]、个人健康行为^[9]和生活环境等多种因素共同作用的结果,基因-基因和基因-环境的交互作用对高血压的影响不断被报道且已成为当前的研究热点^[10]。本研究旨在探讨 *ABCA1 V825I*、*R219K* 位点和 *AGT M235T*、*T174M* 位点与职业紧张间的交互作用,

为深入分析高血压的影响因素奠定基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究将 2018 年课题组在克拉玛依油田工人中采用随机整群抽样方法调查的 1200 人中的 198 例高血压患者作为病例组,按照性别、年龄(± 3 岁)和民族 1:1 匹配的原则,选择相应非高血压患者作为对照组,剔除有高血压遗传病史和精神疾病、血样/问卷/DNA 纯度或浓度不达标者,最终两组各为 153 人。本研究获得了新疆医科大学医院医学伦理委员会的审批(编号: 2015006)。研究对象均知情并同意参加此次研究。

1.2 研究方法

1.2.1 一般情况调查 通过课题组自行设计的一般情况调查问卷收集油田工人的性别、年龄、民族、婚姻、文化程度、工种、月收入、身高、体重、是否已被诊断为高血压、吸烟和饮酒等信息,计算体重指数(body mass index, BMI)。

1.2.2 职业紧张评价 采用修订版的职业紧张量表(Occupational Stress Inventory Revised Edition, OSI-R)测定职业紧张水平,该量表由职业任务紧张、个体紧

张反应和人际关系紧张 3 个分量表组成。其中, 职业紧张评价以分量表职业任务紧张的总得分为标准, 该分量表包括 6 项指标: 任务过重、任务不适、任务模糊、任务冲突、责任感和工作环境, 每项指标包括 10 个条目, 共计 60 个条目, 每个条目按“1~5”评分。职业任务紧张的总得分越高, 说明职业人群的紧张程度越高; 根据职业任务紧张的总得分, 职业紧张被分为低(职业任务紧张维度得分 < 120 分)、中(120 ≤ 职业任务紧张维度得分 ≤ 160)、高(职业任务紧张维度得分 > 160)三个程度组^[11]。本次调查中职业任务紧张量表的信度和效度均较好, Cronbach's α 系数为 0.812, KMO=0.805, bartlett 球形检验 $P < 0.001$ 。

1.2.3 高血压的诊断标准 研究对象平静状态下, 收缩压 > 140 mmHg 或舒张压 > 90 mmHg, 或血压虽在此范围内但既往有高血压史, 目前正在服用降压药物者^[12]。

1.2.4 血样收集和 DNA 提取 收集研究对象空腹状态下的静脉血并置于 4 mL 真空采血管, 置于高速离心机分离血清与血浆, 置于 -80 °C 低温冰箱保存, 用于后续 DNA 的提取及基因多态性检测。采用血液基因组 DNA 提取系统(非离心柱型)试剂盒(北京天根)提取 DNA 并测定浓度和纯度, DNA 纯度合格范围为 1.6~1.9。

1.2.5 ABCA1 和 AGT 基因位点多态性的测定 运用限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)-PCR 方法检测 ABCA1 和 AGT 基因位点多态性。PCR 引物序列: ABCA1 V825I 位点(长度 330 bp)正向 5'-GAGACTGACCAGGAAATGG-3', 反向 5'-ATGCACTGCAGAGATTCTAG-3'; ABCA1 R219K 位点(长度 442 bp)正向 5'-GACCCAGCTTCCAATCTTCA-3', 反向 5'-TTCTTCCCATTACCCCTTTG-3'; AGT T174M 位点(长度 353 bp)正向 5'-TGGCACCCTGGCCTCTCTATCT-3', 反向 5'-CAGCCTGCATGAACCTGTCAATCT-3'; AGT M235T 位点(长度 163 bp)正向 5'-CCGTTTGTGCAGGGCCTG-GCTCTCT-3', 反向 5'-CAGGGTGCTGTCCACACTGGACCCC-3'。PCR 扩增体系(共 25 μ L): 无菌双蒸水 8.5 μ L、DNA 模板 2 μ L、2 $\times$ Taq PCR Master Mix 12.5 μ L、正向和反向引物各 1 μ L, 低速离心机混匀 30 s。ABCA1 V825I、ABCA1 R219K、AGT T174M、AGT M235T 位点 PCR 扩增的反应条件如下。预变性: 94 °C, 2、3、3、3 min; 变性: 94 °C, 30、60、30、15 s; 退火: 61 °C(30 s)、57 °C(45 s)、63 °C(40 s)、69.5 °C(50 s); 延伸: 72 °C, 60、60、60、45 s; 循环数: 35、35、40、35 次。

1.3 质量控制

实验开始前严格筛选合格血样和 DNA, 多方面查阅文献摸索 PCR 条件, 并在正式实验前进行了预实验; 实验过程中严格按照预实验 PCR 扩增反应条件和步骤操作; 试验完成后基因型的判定由双人共同判定。

1.4 统计学分析

统计分析采用 SPSS 21.0 软件包, 病例组和对照组在不同人口学特征和职业紧张组的差异、Hardy-Weinberg 遗传平衡检验以及 ABCA1 和 AGT 各基因型的分布均采用 χ^2 检验; ABCA1、AGT 基因位点多态性和职业紧张与高血压患病率的相关性分析采用条件 logistic 回归, 以是否患高血压为应变量, 将 ABCA1 V825I、ABCA1 R219K、AGT T174M、AGT M235T 位点和职业紧张逐个纳入和剔除模型进行分析。

ABCA1 基因-AGT 基因、ABCA1 基因-AGT 基因-职业紧张交互作用模型采用 GMDR(0.9) 软件进行构建和分析。该软件基于交叉验证和计分统计量的基本原理, 利用降维方法将上述应变量和自变量引入软件, 探索基因与基因、基因与环境之间的交互作用。计分统计量是将数据降为一维数据, 交叉验证是通过 10 折交叉验证方法评价交互作用模型是否具有统计学意义。研究数据被随机分成 10 份, 9 份为训练样本(训练集), 1 份为检验样本(测试集), 重复 10 次, 得到训练集和测试集的预测准确度, 以及符号检验结果, 同时在此重复过程中得到此模型被选中的次数, 即交叉验证一致性。当模型具有最高的检验样本预测准确度、最大的交叉验证一致性系数, 且符号检验中 $P < 0.05$ 时, 则被认为是最优交互作用模型^[13]。采用 MDR(3.0.2) 软件绘制树状图。在最佳模型具有统计学意义($P < 0.05$)的前提下, 图中变量的距离越近, 提示交互作用越强; 连线的颜色越接近红色, 代表交互作用越接近正交互作用; 连线的颜色越接近蓝色, 代表交互作用越接近负交互作用。双侧检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般人口学特征及职业状况

病例组和对照组在职业紧张和 BMI 间的差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且病例组的高度职业紧张检出率和超重(BMI ≥ 24 kg·m⁻²) 者的比例均高于对照组; 病例组和对照组在性别、年龄、工种、婚姻状况、月收入、文化程度、是否吸烟和是否饮酒组间的差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。Hardy-Weinberg 遗传平衡检验结果显示, ABCA1 V825I、R219K 位点和 AGT

T174M、*M235T* 位点处于遗传平衡状态($P>0.05$), 见补充材料表 S1。

表 1 研究对象一般人口学特征及职业紧张状况 ($n=306$)
Table 1 General demographic characteristics and occupational stress of study subjects ($n=306$)

项目	病例组 <i>n</i> (%)	对照组 <i>n</i> (%)	χ^2	<i>P</i>
性别			<0.001	1.000
男	119(77.8)	119(77.8)		
女	34(22.2)	34(22.2)		
年龄/岁			<0.001	1.000
<40	23(13.7)	23(13.7)		
≥40	130(86.3)	130(86.3)		
民族			<0.001	1.000
汉族	135(88.2)	135(88.2)		
少数民族	18(11.8)	18(11.8)		
工种			1.259	0.533
钻井	29(19.0)	22(14.4)		
采油	65(42.5)	66(43.1)		
输油	59(38.6)	65(42.5)		
婚姻状况			0.462	0.794
未婚	4(2.6)	6(3.9)		
已婚	131(85.6)	128(83.7)		
离异及丧偶	18(11.8)	19(12.4)		
月收入/元			1.692	0.242
≤3 500	35(22.9)	45(29.4)		
>3 500	118(77.1)	108(70.6)		
文化程度			0.013	0.500
高中及以下	76(49.7)	75(49.0)		
大专及以上	77(50.3)	78(51.0)		
是否吸烟			0.053	0.909
是	84(54.9)	82(53.6)		
否	69(45.1)	71(46.4)		
是否饮酒			<0.001	1.000
是	107(69.9)	107(69.9)		
否	46(30.1)	46(30.1)		
BMI/(kg·m ⁻²)			10.38	0.002
<24	34(22.2)	60(39.2)		
≥24	119(77.8)	93(60.8)		
职业紧张			15.141	0.001
低度	7(4.6)	25(16.3)		
中度	46(30.1)	55(35.9)		
高度	100(65.4)	73(47.7)		
合计	153(100.0)	153(100.0)		

2.2 ABCA1、AGT 基因型和等位基因分布

表 2 显示, 病例组和对照组的 *ABCA1 V825I*、*R219K* 位点和 *AGT M235T* 位点的基因型和等位基因的分布差异具有统计学意义($P<0.05$), 其中 *ABCA1 V825I* 位点 *II* 基因型和 *I* 等位基因、*ABCA1 R219K* 位点 *GG* 基

因型和 *G* 等位基因、*AGT M235T* 位点 *TT* 基因型和 *T* 等位基因在病例组的分布频率均高于对照组。

表 2 病例组和对照组基因型和等位基因的分布
Table 2 The genotype and allele distributions between the case group and the control group

基因位点	基因型和等位基因	病例组 <i>n</i> (%)	对照组 <i>n</i> (%)	χ^2	<i>P</i>
<i>ABCA1 V825I</i>	<i>VV</i> [*]	28(18.3)	56(36.6)	12.88	0.002
	<i>VI</i> [*]	88(57.5)	69(45.1)		
	<i>II</i> [*]	37(24.2)	28(18.3)		
	<i>V</i> [#]	144(47.1)	181(59.2)	8.98	0.003
	<i>I</i> [#]	162(52.9)	125(40.8)		
<i>ABCA1 R219K</i>	<i>AA</i> [*]	7(4.6)	19(12.4)	9.21	0.010
	<i>AG</i> [*]	64(41.8)	73(47.7)		
	<i>GG</i> [*]	82(53.6)	61(39.9)		
	<i>A</i> [#]	78(25.5)	111(36.3)	8.34	0.004
	<i>G</i> [#]	228(74.5)	195(63.7)		
<i>AGT T174M</i>	<i>TT</i> [*]	127(83.0)	126(82.4)	1.02	0.559
	<i>TM</i> [*]	25(16.3)	24(15.7)		
	<i>MM</i> [*]	1(0.7)	3(2.0)		
	<i>T</i> [#]	279(91.2)	276(90.2)	0.17	0.676
	<i>M</i> [#]	27(8.8)	30(9.8)		
<i>AGT M235T</i>	<i>MM</i> [*]	41(26.8)	59(38.6)	8.53	0.014
	<i>MT</i> [*]	83(54.2)	80(52.3)		
	<i>TT</i> [*]	29(19.0)	14(9.2)		
	<i>M</i> [#]	165(53.9)	198(64.7)	7.37	0.007
	<i>T</i> [#]	141(46.1)	108(35.3)		

[注]*: 基因型。#: 等位基因。

2.3 ABCA1、AGT、职业紧张与高血压患病风险

表 3 显示, 调整 BMI 后, 与参照组比较, *ABCA1 V825I* 位点 *VI*、*II* 基因型($OR_{VI}=1.682$, 95%CI: 1.099~2.573; $OR_{II}=1.708$, 95%CI: 1.045~2.790)、*AGT M235T* 位点 *TT* 基因型($OR=1.645$, 95%CI: 1.022~2.647)、高度职业紧张($OR=2.642$, 95%CI: 1.228~5.686)人群高血压患病风险更高($P<0.05$); 而 *ABCA1 R219K* 和 *AGT T174M* 位点多态性与高血压患病率间的关联无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 AGT 与 ABCA1 交互作用

GMDR 分析基因-基因交互作用结果显示, *ABCA1 V825I*、*R219K* 位点与 *AGT M235T* 位点之间的基因-基因交互作用模型为最佳模型($P<0.05$), 交叉验证一致性系数为 10/10, 训练集和测试集的精确度分别为 0.68 和 0.63, 见表 4。树状图结果显示, *ABCA1 V825I* 与 *AGT M235T* 位点之间存在较强的正交互作用, 见图 1。

表 3 不同特征研究对象高血压患病风险 ($n=306$)

Table 3 Risk of hypertension in subjects with different characteristics ($n=306$)

组别	<i>b</i>	Wald χ^2	OR(95%CI)	<i>P</i>
ABCA1 V825I (VV基因型为参照)				
VI	0.520	5.737	1.682(1.099~2.573)	0.017
II	0.535	4.564	1.708(1.045~2.790)	0.033
ABCA1 R219K (AA基因型为参照)				
AG	0.551	1.916	1.735(0.795~3.786)	0.166
GG	0.756	3.687	2.130(0.984~4.608)	0.055
AGT T174M (TT基因型为参照)				
TM	0.079	0.132	1.803(0.705~1.662)	0.717
MM	-1.257	1.567	0.285(0.040~2.036)	0.211
AGT M235T (MM基因型为参照)				
MT	0.217	0.256	1.242(0.854~1.805)	0.118
TT	0.498	0.040	1.645(1.022~2.647)	0.004
职业紧张程度(低度紧张组为参照)				
中度	0.733	3.267	2.082(0.940~4.611)	0.071
高度	0.972	6.177	2.642(1.228~5.686)	0.013

[注] 应变量为是否患高血压, 0=否, 1=是。

表 4 基因-基因交互作用分析
Table 4 Analysis of gene-gene interaction

模型	精确度		符号检验		交叉验证 一致性系数
	训练集	测试集	χ^2	<i>P</i>	
V825I	0.59	0.57	8	0.055	9/10
V825I×M235T	0.65	0.63	9	0.011	10/10
V825I×R219K×M235T	0.68	0.63	9	0.011	10/10
V825I×R219K×T174M×M235T	0.70	0.60	8	0.055	10/10



图 1 基因-基因(ABCA1 V825I、R219K 位点与 AGT M235T 位点)交互作用树状图

Figure 1 Gene-gene interaction tree diagram (ABCA1 V825I and R219K loci and AGT M235T locus)

2.5 ABCA1、AGT、职业紧张交互作用分析

ABCA1 V825I、R219K 位点、AGT M235T 位点与职业紧张之间的交互为最佳基因-职业紧张交互作用模型($P<0.05$),交叉验证一致性系数为 10/10,测试集精确度最高为 0.63,训练集精确度为 0.74,见表 5。树状图结果显示,AGT M235T 位点与职业紧张之间存在较强的负交互作用,见图 2。

表 5 基因-职业紧张交互作用分析

Table 5 Analysis of gene-occupational stress interaction

模型	精确度		符号检验		交叉验证 一致性系数
	训练集	测试集	χ^2	<i>P</i>	
V825I	0.60	0.55	8	0.055	5/10
V825I×M235T	0.65	0.63	9	0.011	10/10
V825I×M235T× 职业紧张程度	0.69	0.59	8	0.055	7/10
V825I×R219K×M235T× 职业紧张程度	0.74	0.63	10	<0.001	10/10
V825I×R219K×T174M×M235T× 职业紧张程度	0.76	0.58	9	0.011	10/10

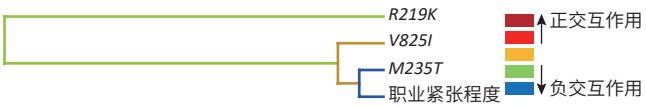


图 2 ABCA1 V825I、R219K 位点、AGT M235T 位点与职业紧张交互作用树状图

Figure 2 Interaction tree diagram among ABCA1 V825I and R219K loci, AGT M235T locus, and occupational stress

3 讨论

高血压是基因与环境共同作用的结果,其发生发展与基因多态性^[14]、脂代谢紊乱^[15]、尿酸升高^[16]、不良生活方式和长期过度紧张^[8,11]等因素相关。职业紧张一方面可通过神经内分泌机制直接影响血压水平,另一方面可通过导致高血压的不健康生活方式对血压产生间接影响^[17]。本研究结果表明,克拉玛依油田工人高血压病例组的高度职业紧张检出率较高,高度职业紧张组人群罹患高血压的风险是低度职业紧张组的 2.642 倍。

ABCA1 V825I 和 R219K 位点多态性与包括高血压在内的心血管疾病相关,ABCA1 表达异常会使高密度脂蛋白合成受阻引起血脂异常,进而导致高血压的发生和发展。杨博等^[18]的研究显示 ABCA1 基因多态性与中国男性汉族人群的冠心病相关。薛偕华等^[19]的研究表明,ABCA1 V825I 位点 II 基因型的福建汉族人群腔隙性脑梗死合并高血压的发生风险降低。目前关于 ABCA1 R219K 位点多态性的研究多与血脂异常有关^[20],而血脂异常与高血压存在密切联系。本研究分析 ABCA1 基因位点多态性与高血压患病关系的结果显示,ABCA1 V825I 位点 VI 和 II 基因型者罹患高血压的风险分别是 VV 基因型者的 1.682 和 1.708 倍,但本研究未发现 ABCA1 R219K 位点多态性与高血压的关联。AGT 基因主要通过调控血浆 AGT 水平变化而引起血压波动。受研究人群和样本量的影响,目前对 AGT 基因多态性和高血压关系的研究尚未得出统一结论。张红艳

等^[21]的研究显示 *AGT T174M*、*M235T* 位点的 *TT* 基因型均与高血压的患病率增加有关,且 *TT* 型与高血压引起的左心室肥厚、*MT* 型与高血压肾病相关,但李星辉等^[22]基于甘肃省东乡族人群的研究未发现这两个位点的基因多态性与高血压之间的关联。本研究中 *AGT M235T* 位点 *TT* 基因型者罹患高血压的风险是 *MM* 基因型者的 1.645 倍,但未发现 *AGT T174M* 位点多态性与高血压的关联,这与 Kolovou^[23]和李星辉等^[22]的研究结果基本一致。

高血压是基因与环境共同作用导致的疾病,单基因或单环境因素的分析并不能完全阐释其作用机制。隋小芳等^[24]的研究结果显示,高同型半胱氨酸、高尿酸与脂代谢紊乱对促进高血压的发生发展存在交互作用。武陵山片区人群的 *ALDH2 rs190914158* 位点突变、同型半胱氨酸代谢障碍与长期摄入腌制食品在 H 型高血压的发生发展中存在交互作用^[25]。本研究的交互作用分析结果显示, *ABCA1 V825I*、*R219K* 位点与 *AGT M235T* 位点与油田工人的高血压患病存在基因-基因交互作用,且 *ABCA1 V825I* 位点与 *AGT M235T* 位点之间有较强的正交互作用; *ABCA1 V825I*、*R219K* 位点、*AGT M235T* 位点与职业紧张对高血压存在基因-环境交互作用, *AGT M235T* 位点与职业紧张之间有较强的负交互作用。

本研究通过 logistic 回归分析和交互作用分析,均证明了 *ABCA1* 和 *AGT* 基因位点多态性、职业紧张与高血压患病率密切相关,为今后相关的队列研究奠定了基础。但本研究仍然存在一定的局限性:首先,本研究样本量相对较少且潜在未知的变量可能会对实验结果产生影响,但本研究采用 1:1 匹配的方式选择病例组和对照组,在一定程度上控制了部分混杂因素,结果的可信度仍然较高;其次,本研究未收集油田工人的饮食、运动、个人家族史和职业危害暴露史等信息,未能控制这些因素对高血压的影响,在今后的研究设计中注意这些重要信息数据的收集。

综上所述,本研究显示 *ABCA1 V825I* 位点 *VI*、*II* 基因型、*AGT M235T* 位点 *TT* 基因型和高度职业紧张的克拉玛依油田工人高血压患病风险较高,且 *ABCA1*、*AGT* 基因多态性和职业紧张三者之间的基因-基因、基因-环境的交互作用与高血压患病有关。

参考文献

- [1] LAMIRAULT G, ARTIFONI M, DANIEL M, et al. Resistant hypertension: novel insights[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2020, 16(1): 61-72.
- [2] SCHREINER P, BIEDERMANN L, ROSSEL JB, et al. Prevalence and determinants of job stress in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(2): 310-317.
- [3] RUGULIES R, FRAMKE E, SØRENSEN JK, et al. Persistent and changing job strain and risk of coronary heart disease. A population-based cohort study of 1.6 million employees in Denmark[J]. *Scand J Work Environ Health*, 2020, 46(5): 498-507.
- [4] LANDSBERGIS PA, DOBSON M, KOUTSOURAS G, et al. Job strain and ambulatory blood pressure: a meta-analysis and systematic review[J]. *Am J Public Health*, 2013, 103(3): e61-e71.
- [5] YONG X, GAO X, ZHANG Z, et al. Associations of occupational stress with job burn-out, depression and hypertension in coal miners of Xinjiang, China: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(7): e036087.
- [6] BABASHAMSI MM, KOUKHALOO SZ, HALALKHOR S, et al. *ABCA1* and metabolic syndrome; a review of the *ABCA1* role in HDL-VLDL production, insulin-glucose homeostasis, inflammation and obesity[J]. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*, 2019, 13(2): 1529-1534.
- [7] 何春燕, 陈潇潇, 冯程, 等. HIV/AIDS 患者静息心率和血脂异常与正常高值血压/高血压的关联[J]. *中华疾病控制杂志*, 2021, 25(12): 1387-1392, 1397.
HE CY, CHEN XX, FENG C, et al. Associations of resting heart rate and dyslipidemia with prehypertension and hypertension among HIV/AIDS patients[J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2021, 25(12): 1387-1392, 1397.
- [8] BIGAZZI R, ZAGATO L, LANZANI C, et al. Hypertension in high school students: genetic and environmental factors: the HYGEE study[J]. *Hypertension*, 2020, 75(1): 71-78.
- [9] YATES JD, ALDOUS JW F, BAILEY DP, et al. The prevalence and predictors of hypertension and the metabolic syndrome in police personnel[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(13): 6728.
- [10] XU Z, ZHANG D, LIN J, et al. The influence of *CYP2R1* polymorphisms and gene-obesity interaction with hypertension risk in a Chinese rural population[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(1): 241-248.
- [11] 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.
FU AL, TAO N, GE H, et al. Effects of occupational stress and *ADD1* gene on prevalence of hypertension in Karamay oilfield workers[J]. *J Environ Occup Med*, 2018, 35(3): 203-208.
- [12] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟, 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56.
Writing Group of 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension, Hypertension Committee of Chinese Medical Association. Hypertension Alliance, Chinese Medical Association. Cardiovascular Branch, et al. 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension writing group of 2018[J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2019, 24(1): 24-56.
- [13] 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.
FENG CR, ZHANG WL. Application of the generalized multifactor dimensionality reduction (GMDR) method in the gene-by-gene and gene-by-environment interactions and cardiovascular risk prediction[J]. *Chin J Front Med Sci(Electron Vers)*, 2017, 9(10): 47-52.
- [14] ZHAO X, REN Y, LI H, et al. Association of LIPC -250G/A and -514C/T polymorphisms and hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 238.
- [15] SIONAKIDIS A, MCCALLUM L, PADMANABHAN S. Unravelling the tangled web of hypertension and cancer[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(13): 1609-

- 1625.
- [16] JOHNSON RJ, BAKRIS GL, BORGHI C, et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the national kidney foundation[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6): 851-865.
- [17] JIANG Y, CUI C, GE H, et al. Effect of 5-HT_{2A} receptor polymorphisms and occupational stress on self-reported sleep quality: a cross-sectional study in Xinjiang, China[J]. *Sleep Med*, 2016, 20: 30-36.
- [18] 杨博. ABCA1基因rs363717与冠心病易感性的关联研究[J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(4): 364-368.
- YANG B. The studies of the association between ABCA1 gene rs363717 with blood lipids and coronary heart disease susceptibility[J]. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med*, 2019, 38(4): 364-368.
- [19] 薛偕华, 黄赛娥, 吴加勇, 等. ABCA1基因V825I多态性与腔隙性脑梗死合并高血压病的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(2): 163-165.
- XUE XH, HUANG SE, WU JY, et al. Correlation between ABCA1 gene V825I polymorphism and lacunar cerebral infarction complicated with hypertension[J]. *Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis*, 2012, 10(2): 163-165.
- [20] 洪雄新, 李观强, 杨辉, 等. 2型糖尿病患者ABCA1 R219K基因多态性分布及其与血脂水平的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(4): 14-17.
- HONG XX, LI GQ, YANG H, et al. Study on distribution of ABCA1 R219K gene polymorphism and its correlation with blood lipid levels for type 2 diabetes mellitus patients[J]. *J Mod Lab Med*, 2020, 35(4): 14-17.
- [21] 张红艳, 孙雪文, 张志涛. AGT基因M235T多态性与原发性高血压靶器官损伤的关系研究[J]. 现代预防医学, 2014, 41(5): 891-893.
- ZHANG HY, SUN XW, ZHANG ZT. Study of association of AGT gene M235T polymorphism with target organ damage in primary hypertension patients[J]. *Mod Prev Med*, 2014, 41(5): 891-893.
- [22] 李星辉, 侯彦军, 马光荣, 等. 血管紧张素原基因M235T、T174M多态性与东乡族人群原发性高血压的相关性[J]. 兰州大学学报(医学版), 2021, 47(4): 19-23, 29.
- LI XH, HOU YJ, MA GR, et al. Relationship between the gene polymorphism of angiotensinogen gene M235T and T174M mutation and essential hypertension in Dongxiang population[J]. *J Lanzhou Univ (Med Sci)*, 2021, 47(4): 19-23, 29.
- [23] KOLOVOU V, LAGOU E, MIHAS C, et al. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and angiotensin-1-converting enzyme (ACE) I/D gene polymorphisms in essential hypertension: effects on ramipril efficacy[J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2015, 9: 118-126.
- [24] 隋小芳, 咸爽, 崔国利, 等. H型高血压患者血尿酸与脂代谢的关系研究[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(1): 45-48.
- SUI XF, XIAN S, CUI GL, et al. Study on the relationship between serum uric acid and lipid metabolism in patients with H-type hypertension[J]. *Chin J Lab Diagn*, 2022, 26(1): 45-48.
- [25] 胡柯, 陈月富, 金玲, 等. 候选基因多态性与饮食习惯的交互作用对武陵山片区H型高血压患病的影响研究[J]. 中国预防医学杂志, 2021, 22(5): 349-355.
- HU K, CHEN YF, JIN L, et al. The association between candidate gene polymorphism together with dietary habits and H-type hypertension in Wuling Mountainous area[J]. *Chin Prev Med*, 2021, 22(5): 349-355.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)

· 告知栏 ·

喜讯: 《环境与职业医学》入选 《预防医学与卫生学高质量科技期刊分级目录》

近日, 中华预防医学会在其网站公布了《预防医学与卫生学高质量科技期刊分级目录》, 这是我国本领域首次开展期刊分级工作, 由上海市疾病预防控制中心主办的《环境与职业医学》成功入选该目录。

为贯彻落实中国科协、中宣部、教育部、科技部联合印发的《关于深化改革培育世界一流科技期刊的意见》推动建设与世界科技强国相适应的科技期刊体系, 助力我国科技期刊高质量发展, 按照中国科协的统一部署, 中华预防医学会依据中国科协关于“价值导向、同行评议、等效使用”等原则要求, 组织建立了预防医学与卫生学高质量科技期刊评价指标体系, 采取定量和定性评价相结合的方式, 经过数据采集、期刊遴选、专家评议和专家评审委员会会议审核认定、公示、复审等程序, 最终形成2021年度《预防医学与卫生学高质量科技期刊分级目录》, 共收录期刊122种, 其中中文期刊33种, 外文期刊的89种。

《环境与职业医学》(*Journal of Environmental & Occupational Medicine, JEOM*)杂志, 创刊于1984年, 系由上海市疾病预防控制中心主办的专业性学术期刊, 以刊登中文文献为主(含英文摘要), 月刊。所有被录用的稿件均经过同行专家评议。纸质印刷版于每月25日出版。国际连续出版物号: ISSN 2095-9982; 国内统一连续出版物号: CN 31-1879/R。杂志主页: www.jeom.org。目前杂志已被中国科学引文数据库(CSCD)源期刊、中文核心期刊(北大核心)、中国科技论文统计源期刊(科技核心)、Scopus数据库、Doaj数据库、EBSCO数据库、CABI数据库、美国剑桥科学文摘(自然科学)、美国化学文摘(CA)数据库等国内、国际著名数据库所收录。