

线粒体融合基因多态性与中国南方客家人群原发性高血压的相关性*

杨敏 林佑妮 蔡裕福 石文坚 陈玉宽 李明瑞

(梅州市人民医院心内四科, 广东 梅州 514031)

【摘要】 目的 探讨线粒体融合基因多态性与中国南方客家人群原发性高血压(EH)的相关性。方法 选择 2022 年 7—8 月我院心内科收治的 100 例中国南方客家人群 EH 患者作为观察组,同时选择同期 46 例非高血压患者作为对照组。统计两组的一般资料,检测两组外周血样本中线粒体融合基因的多态性,对等位基因频率及 Hardy-Weinberg 平衡性做分析;通过比值比(OR)和 95%可信区间(CI)分析线粒体融合基因多态性与中国南方客家人群 EH 的相关性。**结果** 观察组和对照组在年龄、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、空腹血糖(FPG)及尿素氮(UN)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、总胆固醇(TC)、尿酸(UA)、血肌酐(Cr)及低密度脂蛋白(LDL)比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。基因多态位点 *rs11916762* 和 *rs7620017* 中的 AG、*rs2336384* 中的 TT、*rs2236057* 中的 GG、*rs7620342* 中的 GT、*rs11925699* 中的 AA+AG 在观察组中的表达高于对照组($P<0.05$),且各位点的基因分布符合 Hardy-Weinberg 平衡规律($P>0.05$)。线粒体融合基因的 *rs11916762* 位点、*rs2236057* 位点和 *rs11925699* 位点的 AA 和 AG 基因型、*rs7620017* 位点的 AA 和 GG 基因型、*rs2336384* 位点的 GG 基因型、*rs7620342* 位点的 GG、GT 和 TT 与中国南方客家人群 EH 存在相关性($P<0.05$)。**结论** 线粒体融合基因(*Mfn1*、*Mfn2*、*Opa1*)与中国南方客家人群 EH 存在正相关性,线粒体融合基因作为分子标志在中国南方客家人群 EH 监测中具有应用价值。

【关键词】 线粒体融合基因;多态性;中国南方客家人群;原发性高血压;相关性

【中图分类号】 R544.1⁺1 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.027

Relationship between mitochondrial fusion gene polymorphism and essential hypertension in Hakka population in southern China

YANG Min, LIN Youni, CAI Yufu, SHI Wenjian, CHEN Yukuan, LI Mingrui

(Department of Cardiology, The People's Hospital of Meizhou, Meizhou 514031, Guangdong, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between mitochondrial fusion gene polymorphism and essential hypertension in Hakka population in southern China. **Methods** 100 patients with primary hypertension from Hakka people in southern China were selected as the observation group of this study, and 46 non-hypertensive patients in the same period were selected as the control group of this study. The general data of the two groups were collected, and the polymorphism of mitochondrial fusion gene, allele frequency and Hardy Weinberg balance were analyzed. The association between mitochondrial fusion gene polymorphism and essential hypertension in Hakka population in southern China was analyzed by Odds ratios (OR) and 95% Confidence interval (CI). **Results** There was no significant difference in age, TG, HDL, FPG, UA, Cr and UN between the observation group and the control group ($P>0.05$). There were significant differences in SBP, DBP, TC and LDL ($P<0.05$). The expression of AG in *rs11916762* and *rs7620017*, TT in *rs2336384*, GG in *rs2236057*, GT in *rs7620342* and AA+AG in *rs11925699* in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The gene distribution of each site was consistent with Hardy-Weinberg equilibrium law ($P>0.05$). The AA and AG genotypes at *rs11916762*, *rs2236057* and *rs11925699*, the AA and GG genotypes at *rs7620017*, the GG genotypes at *rs2336384*, and the GG, GT and TT at *rs7620342* of mitochondrial fusion genes were

基金项目:梅州市人民医院科研培育资助项目(PY-C2021027)

引用本文:杨敏,林佑妮,蔡裕福,等.线粒体融合基因多态性与中国南方客家人群原发性高血压的相关性[J].西部医学,2024,36(3):1077-1081,1087. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.027

associated with the southern Chinese gene. There was correlation between essential hypertension in family ($P < 0.05$).

Conclusion There is a positive correlation between mitochondrial fusion genes (*Mfn1*, *Mfn2*, *Opa1*) and essential hypertension in the Hakka population in southern China. Mitochondrial fusion genes as molecular markers have application value in the monitoring of essential hypertension in the Hakka population in southern China.

【Key words】 Mitochondrial fusion gene; Polymorphism; Primary hypertension of Hakka population in south China; Essential hypertension; Correlation

原发性高血压(Essential hypertension, EH)是一种由遗传因素和环境决定因素的复杂相互作用引起的多因素疾病,大约 20%~60% 的血压变化是由基因决定的^[1]。迄今为止,对高血压易感位点的研究较多^[2]。近年来,全基因组关联研究是一种比较新的 EH 易感基因识别方法,然而,该方法的发现只能解释小部分的基因变异,并未考虑到民族差异和环境因素的影响^[3]。线粒体动力学是高血压发病机制的重要学说之一^[4]。线粒体是高度动态的细胞器,且线粒体的融合对于维持线粒体生物发生和线粒体周转之间的平衡至关重要。线粒体融合过程受到多种融合蛋白调控,目前已知的线粒体融合相关蛋白包括:融合蛋白 1(Mitofusin-1, Mfn-1)、融合蛋白 2(Mitofusin-2, Mfn-2)和视神经萎缩蛋白 3(Optic atrophy protein 1, Opa1)等^[5]。调查发现^[6],中国南方客家人群患有 EH 的线粒体融合基因的相关基因型和等位基因频率的分布状况存在显著的族群特性,但是目前关于线粒体融合基因多态性与中国南方客家人群 EH 之间关系的研究很少。基于此,本研究对线粒体融合基因的多态性进行了分析,以进一步了解该基因与中国南方客家人群 EH 之间的关系,这对深入了解南方客家人群 EH 的发病机制以及高效治疗具有重要的参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 7—8 月在我院心内科住院的中国南方客家人群 EH 患者 100 例作为观察组,其中男 58 例,女 42 例,平均年龄(67.71 ± 5.18)岁。纳入标准:①根据世界卫生组织(WHO)推荐的血压标准诊断 EH,即成人收缩压(SBP) ≥ 140 mmHg (1 mmHg=0.133 Kpa)和/或舒张压(DBP) ≥ 90 mmHg,3 次测量血压两次符合标准者为高血压。②患者临床资料完整准确,且无其他疾病。③患者及其家属均知情并签署知情同意书。排除标准:继发性高血压、心律失常、心脏瓣膜病、心肌病、肺部疾病、心肺感染性疾病、肝肾综合征、免疫性疾病、精神疾病、急慢性肺心病、血液病等患者。另选择同期 46 例非高血压患者作为对照组。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 采血前告知患者详细情况。采集

患者空腹状态下的肘静脉血 2 mL,置于抗凝管中,于 4 °C 的环境中保存,检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿酸(UA)、血肌酐(Cr)和尿素氮(UN)等指标。另采集 2 mL 静脉血于 EDTAK2 抗凝管中,储存于 -80 °C 冰箱中备用。所有样本收集完成后,批量测定,用于线粒体融合基因多态性的检测。

1.2.2 DNA 提取 取每位患者的血液标本 0.2 mL,按照核酸抽提试剂盒的说明提取 DNA,置于 -20 °C 的环境中保存备用。

1.2.3 PCR 扩增 采用 PCR 技术扩增线粒体融合基因位点的引物,通过 Primer Premier 5.0 软件设计基因片段上游和下游引物。反应条件 PCR:95 °C 5 min;95 °C 10 s,60 °C 30 s,72 °C 2 min,16 °C 5 min;共计 40 个循环。引物序列见表 1。

表 1 线粒体融合基因位点扩增引物序列

Table 1 Amplified primer sequence of mitochondrial fusion gene site

基因	序列(5'→3')
<i>Mfn1</i>	TTGTGTTCCCTACTTTCCTTCCTTT
<i>Mfn2</i>	GAAAACATCTCTCATAGCTGTGGCG
<i>Opa1</i>	GATTAATCCAAGCCAATTTCTTAT

1.2.4 扩增产物测序 制备琼脂糖凝胶,采用 Tanon GIS 2010 凝胶图像分析 PCR 的反应产物;分别通过 PCR-RFLP 及电泳分析检测 PCR 产物线粒体融合基因限制性片段长度多态性。通用荧光探针法完成 SNP 检测。

1.3 观察指标

1.3.1 两组一般资料比较 一般资料包括年龄、血压、TC、TG、HDL、LDL、FPG、HbA1c、UA、Cr 和 UN 等。

1.3.2 线粒体融合基因的多态性及 Hardy-Weinberg 平衡检验 根据 1.2 方法测定线粒体融合基因多态性,以 χ^2 检验检测基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。所谓 Hardy-Weinberg 平衡,是指无限大的群体进行随机婚配,不存在突变、选择、迁移以及遗传漂变,即群体内一个位点上的基因型频率和基因频率将代代保持不变,处于遗传平衡状态^[7]。采用 SNP

多态性测序检测两组外周血样本中线粒体融合相关基因 *Mfn1* (*rs11916762*、*rs7620017*)、*Mfn2* (*rs2336384*、*rs2236057*)、*Opa1* (*rs7620342*、*rs11925699*) 的多态性。

1.3.3 中国南方客家人群 EH 分析 检测前受试者至少休息 10 min, 所有患者首次均测量双上臂血压, 以后测量较高读数的一侧上臂血压, 测量结束后休息 2 min 重复测量, 取两次读数的平均值。如两次测量的血压值相差 >5 mmHg, 应测量第 3 次, 取 3 次测量结果的平均值。

1.3.4 线粒体融合基因多态性与中国南方客家人群 EH 的相关性分析 采用比值比 (Odds ratios, OR) 和 95% 可信区间 (Confidence interval, CI) 对各基因型及等位基因频率与中国南方客家人群 EH 的相关性进行分析, 并采用单因素和多因素逻辑回归分析探讨线粒体融合基因多态性与中国南方客家人群 EH 的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计分析软件 (美国 IBM 公司) 进行数据处理; 计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析或者重复测量的方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资料采用率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 观察组和对照组在年龄、TG、HDL、FPG 及 UN 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在 SBP、DBP、TC、LDL、UA 及 Cr 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 General data analysis

项目	观察组 ($n=100$)	对照组 ($n=46$)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄 (岁)	67.71 ± 5.18	66.12 ± 6.91	1.545	0.125
SBP (mmHg)	141.10 ± 12.74	112.12 ± 13.41	13.685	0.001
DBP (mmHg)	96.03 ± 8.19	73.89 ± 6.98	7.447	0.001
TC (mmol/L)	5.68 ± 0.88	4.67 ± 0.35	5.604	0.024
TG (mmol/L)	1.52 ± 0.21	1.63 ± 0.34	0.782	0.339
HDL (mmol/L)	1.47 ± 0.38	1.48 ± 0.45	0.543	0.628
LDL (mmol/L)	2.56 ± 0.14	1.99 ± 0.43	5.685	0.013
FPG (mmol/L)	7.25 ± 3.28	7.37 ± 2.29	-0.224	0.823
UA (μ mol/L)	417.93 ± 15.67	384.87 ± 16.43	11.663	0.001
Cr (μ mol/L)	109.03 ± 6.26	101.11 ± 7.08	6.811	0.001
UN (mmol/L)	5.64 ± 1.34	5.37 ± 1.26	0.399	0.261

2.2 线粒体融合基因多态性的患者分布情况 基因多态位点 *rs11916762* 和 *rs7620017* 中的 AG、*rs2336384* 中的 TT、*rs2236057* 中的 GG、*rs7620342* 中的 GT、*rs11925699* 中的 AA+AG 在观察组中表达较对照组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 线粒体融合基因多态性的患者分布情况 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 3 Distribution of patients with mitochondrial fusion gene polymorphism

基因多态位点	基因型	观察组 ($n=100$)	对照组 ($n=46$)	χ^2	<i>P</i>
<i>rs11916762</i>	AG	56(56.00)	21(45.65)	4.354	0.036
<i>rs7620017</i>	AG	50(50.00)	18(39.13)	4.002	0.039
<i>rs2336384</i>	TT	46(46.00)	17(36.96)	3.765	0.042
<i>rs2236057</i>	GG	49(49.00)	18(39.13)	3.803	0.040
<i>rs7620342</i>	GT	56(56.00)	20(43.48)	4.425	0.031
<i>rs11925699</i>	AA+AG	66(66.00)	25(54.35)	4.371	0.034

2.3 线粒体融合基因多态性及 Hardy-Weinberg 平衡检验 线粒体融合基因多态性检测结果表明, *rs11916762* 的等位基因为 A (87.14%) 和 G (12.86%), *rs7620017* 的等位基因为 A (24.57%) 和 G (75.43%), *rs2336384* 的等位基因为 G (38.92%) 和 T (61.08%), *rs2236057* 的等位基因为 A (76.32%) 和 G (68.93%), *rs7620342* 的等位基因为 G (45.65%) 和 T (54.35%), *rs11925699* 的等位基因为 A (49.08%) 和 G (50.92%); 对于 T 基因, 其基因型为 TT 和 TG, C 基因的基因型包括 AC 和 CC, G 基因的基因型包括 AG 和 GG。等位基因频率及 Hardy-Weinberg 平衡检验结果表明, 上述各位点的基因分布符合 Hardy-Weinberg 平衡规律 ($P > 0.05$), 即本研究的研究人群具有代表性。见表 4。

表 4 线粒体融合基因多态性及 Hardy-Weinberg 平衡检验

Table 4 Mitochondrial fusion gene polymorphism and Hardy-Weinberg balance test

SNP 位点	等位基因	频率 (%)	基因型	观察值 (O)	期望值 (C)	χ^2	Pearson's <i>PP</i>
<i>rs11916762</i>	A	87.14	AA	69	59.22	0.085	0.751
	G	12.86	AG	27	16.98		
			GG	4	1.16		
<i>rs7620017</i>	A	24.57	AA	25	4.38	0.066	0.831
	G	75.43	AG	27	26.75		
			GG	48	45.72		
<i>rs2336384</i>	G	38.92	GG	33	46.73	0.052	0.627
	T	61.08	GT	52	39.12		
			TT	15	3.80		
<i>rs2236057</i>	A	76.32	AA	17	15.60	0.724	0.444
	G	68.93	AG	52	50.50		
			GG	48	33.90		
<i>rs7620342</i>	G	45.65	GG	33	14.34	0.453	0.389
	T	54.35	GT	47	45.63		
			TT	20	23.10		
<i>rs11925699</i>	A	49.08	AA	42	15.64	0.741	0.625
	G	50.92	AG	19	28.93		
			GG	39	44.33		

2.4 多元逐步回归分析 以中国南方客家人群是否患有 EH 为因变量, 以线粒体融合基因多态性作为自

变量进行多元逐步回归分析,结果显示线粒体融合基因多态性是中国南方客家人群患有 EH 的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 线粒体融合基因多态性与中国南方客家人群 EH 的相关性 单因素回归分析中显示,线粒体融合基因的 *rs11916762* 位点、*rs2236057* 位点和 *rs11925699* 位点的 AA 和 AG 基因型、*rs7620017* 位点的 AA 和 GG 基因型、*rs2336384* 位点的 GG 基因型、*rs7620342* 位点的 GG、GT 和 TT 与中国南方客家人群 EH 存在相关性 ($P < 0.05$);多因素联合分析表明,上述基因型与中国南方客家人群 EH 均存在相关

表 5 多元逐步回归分析
Table 5 Multiple stepwise regression analysis

变量	偏回归系数	标准误差	标准化偏回归系数	Wald	P
<i>rs11916762</i>	2.443	1.544	0.769	20.934	0.001
<i>rs7620017</i>	2.303	0.438	0.731	17.513	0.001
<i>rs2336384</i>	1.923	0.117	0.623	15.022	0.001
<i>rs2236057</i>	2.313	0.983	0.549	16.745	0.001
<i>rs7620342</i>	3.109	0.579	0.335	13.889	0.001
<i>rs11925699</i>	2.587	0.684	0.412	14.024	0.001

性 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 线粒体融合基因多态性与中国南方客家人群 EH 的相关性

Table 6 Correlation between mitochondrial fusion gene polymorphism and essential hypertension in Hakka population in southern China

SNP 位点	基因型	患者数 (n=100)	单因素			多因素			
			P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	
<i>rs11916762</i>	AA	12(12.00)	$\chi^2 = 12.025$ $P = 0.001$	0.021	2.075	0.230~0.982	0.010	1.543	0.231~0.972
	AG	56(56.00)		0.045	1.976	0.926~0.326	0.022	2.026	0.426~1.030
	GG	32(32.00)		0.076	1.759	0.236~0.829	0.059	1.019	0.372~2.424
<i>rs7620017</i>	AA	42(42.00)	$\chi^2 = 12.658$ $P = 0.001$	0.035	1.556	0.232~0.932	0.024	3.873	0.236~1.831
	AG	46(46.00)		0.080	1.092	0.515~1.315	0.086	2.126	0.482~1.342
	GG	12(12.00)		0.008	3.421	0.477~1.429	0.016	3.068	0.585~2.479
<i>rs2336384</i>	GG	17(17.00)	$\chi^2 = 10.236$ $P = 0.001$	0.026	2.089	0.382~1.271	0.037	2.426	0.317~3.036
	GT	40(40.00)		0.052	1.775	0.021~1.015	0.056	3.752	0.326~0.663
	TT	43(43.00)		0.083	1.323	1.023~1.543	0.087	1.873	1.876~3.896
<i>rs2236057</i>	AA	10(10.00)	$\chi^2 = 13.372$ $P = 0.001$	0.031	2.456	1.912~2.934	0.040	1.006	1.882~3.427
	AG	41(41.00)		0.012	1.786	1.636~2.664	0.032	1.618	1.643~4.822
	GG	49(49.00)		0.089	1.622	1.010~3.452	0.085	0.977	1.330~3.602
<i>rs7620342</i>	GG	12(12.00)	$\chi^2 = 13.263$ $P = 0.001$	0.011	2.633	0.341~0.426	0.042	0.529	0.255~1.113
	GT	56(56.00)		0.027	3.217	0.116~0.977	0.025	0.755	0.426~1.319
	TT	32(32.00)		0.016	4.328	0.523~2.418	0.020	3.753	0.732~3.926
<i>rs11925699</i>	AA	11(11.00)	$\chi^2 = 15.323$ $P = 0.001$	0.007	3.820	0.827~0.983	0.016	4.526	0.875~2.460
	AG	55(55.00)		0.025	3.456	0.356~0.727	0.008	4.082	0.562~5.411
	GG	34(34.00)		0.070	2.978	0.118~0.896	0.009	3.436	0.260~0.772

3 讨论

本研究主要分析了线粒体融合基因 *Mfn1*、*Mfn2* 和 *Opa1* 多态性在中国南方客家人群中的分布频率,以及与该人群 EH 发病的相关性,主要目的是探讨中国南方客家人群 EH 发病的新机制,为其防治提供新的思路。

本研究结果发现,观察组和对照组在年龄、TG、HDL、FPG 和 UN 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);SBP、DBP、TC、UA、Cr 和 LDL 比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。基因多态位点 *rs11916762* 和 *rs7620017* 中的 AG、*rs2336384* 中的 TT、*rs2236057* 中的 GG、*rs7620342* 中的 GT、*rs11925699* 中的 AA+AG 在观察组中的表达均较对照组高 ($P < 0.05$),且各位点的基因分布符合 Hardy-Weinberg 平衡规律 ($P > 0.05$)。同样的,有研究发现,线粒体融合基因 *Mfn2*

多态性与 EH 之间存在较大的相关性,Wang 等^[8]在 *Mfn2* 内含子中选取了 7 个 SNPs,研究这些 SNPs 与 EH 的关系,结果发现 *rs873457*、*rs2336384*、*rs1474868*、*rs4846085* 和 *rs2236055* 与 EH 显著相关,表明 *Mfn2* 基因多态性在高血压的发生发展中起着重要作用,且该人群具有遗传同质性和地理稳定性的特点^[9-11],参与者的环境暴露很可能是一致的,包括习惯性摄入高盐,这些特征对研究 EH 的遗传学具有重要意义^[12-13]。考虑到 Wang 等^[8]的研究中包含的 SNPs 不能代表所有的常见 SNPs,有学者将 *Mfn1* 和 *Opa1* 也纳入了一些中国南方客家人群,结果发现 *rs11916762*、*rs7620342* 与中国南方客家人群的 EH 显著相关,这与 Dasgupta 等^[14]的发现一致。此外,还有学者^[15-17]按照性别进行亚组分析,结果显示这些多态性是男性特有的,导致这一现象的原因有以下几点:

男性和女性的基因结构不同,这表明男性的 EH 易感基因可能与女性不同;*Mfn1* 和 *Opa1* 基因的表达可在不同条件下调控,包括暴露于寒冷、慢性运动和促炎因子等。在中国,男性受试者比女性受试者有更多的 EH 危险因素,如吸烟、饮酒、精神压力和雌激素较少^[5]。

单个 SNP 对一种表现型的影响很小,但多个 SNP 往往紧密相连,共同影响表现型^[18]。因此,单倍型分析在 EH 等复杂疾病的遗传研究中优于基于个体 SNP 的分析。在相关的研究中^[19],6 个 SNPs 位于一个区块内,基于单倍型的分析显示,在调整混杂变量后,单倍型 *rs2236384*、*rs2295281*、*rs17037564*、*rs22365057*、*rs2236058*、*rs3766741* 与 EH 风险增加显著相关,这与 *rs2236384* 和 *rs2236057* 与 EH 风险的关联分析结果一致。本研究结果发现,线粒体融合基因的 *rs11916762* 位点、*rs2236057* 位点和 *rs11925699* 位点的 AA 和 AG 基因型、*rs7620017* 位点的 AA 和 GG 基因型、*rs2336384* 位点的 GG 基因型、*rs7620342* 位点的 GG、GT 和 TT 与中国南方客家人群 EH 存在相关性($P < 0.05$)。这些数据表明,该人群中携带上述基因位点的个体可能有发展为 EH 的风险。

目前,一些关于线粒体融合基因 *Mfn-1*、*Mfn-2* 和 *Opa1* 多态性的实验研究,可能为 *Mfn-1*、*Mfn-2* 和 *Opa1* 与 EH 之间的关系提供一些支持^[20]。*Mfn2* 基因在 EH 动脉中增殖血管平滑肌细胞,而高血压患者白细胞、外植血管和培养血管平滑肌细胞的表达减少^[21]。*Mfn2* 过表达明显抑制体外血清诱导的血管平滑肌细胞增殖,这种抗增殖作用是通过抑制细胞外信号调节的激酶/丝裂原激活信号和随后的细胞周期阻滞来介导的^[22]。考虑到胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症在 EH 中的作用,本研究推测 *Mfn-1*、*Mfn-2* 和 *Opa1* 可能通过这一机制参与了 EH 的发展。此外,Ooi 等^[23]最近表明,内质网压力尤其是脑内质网压力,在 EH 中起着关键作用,其中 *Mfn2* 除位于线粒体外膜,调节线粒体融合外,还存在于内质网中,调节内质网形状。

4 结论

线粒体融合基因(*Mfn1*、*Mfn2*、*Opa1*)与中国南方客家人群 EH 存在正相关性,线粒体融合基因作为分子标志在中国南方客家人群 EH 监测中具有应用价值。

【参考文献】

[1] 任国庆,易天骄,赵友云,等.原发性高血压药物相关基因的多态性研究进展[J].中国医药导报,2021,18(35):50-53,67.

- [2] RAHMAN F, MUTHAIAH N, KUMARAMANICKAVEL G. Current concepts and molecular mechanisms in pharmacogenetics of essential hypertension[J]. Indian J Pharmacol, 2021, 53(4): 301-309.
- [3] 王淑霞.中国 15 个省原发性高血压患者经济负担及影响因素分析[D].兰州:甘肃中医药大学,2021.
- [4] 黄慧敏,管敏鑫.携带线粒体 tRNAMet4435A>G 突变的原发性高血压家系的线粒体功能研究[J].中国细胞生物学学报,2020,42(2):220-229.
- [5] YAN S, LIAN X Q, WANG S B, et al. Hyperplasia suppressor gene polymorphisms and essential hypertension: a case-control association study in a central Han Chinese population[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(7): 1886-1896.
- [6] 龙焯,龙琼,沈秋,等.贺州客家城乡医联体高血压患者用药依从性影响因素及差异性分析[J].海峡药学,2021,33(5):119-123.
- [7] ROYO J L. Hardy Weinberg Equilibrium Disturbances in Case-Control Studies Lead to Non-Conclusive Results[J]. Cell J, 2021, 22(4): 572-574.
- [8] WANG Z, LIU Y, LIU J, et al. HSG/Mfn2 gene polymorphism and essential hypertension: a case-control association study in Chinese[J]. J Atheroscler Thromb, 2011, 18(1): 24-31.
- [9] 龙焯,龙琼,沈秋,等.医联体管理模式下贺州城乡客家高血压患者生活质量影响因素分析[J].现代医院,2021,21(1):127-131.
- [10] 姚佳梅,杨海燕,杨玉书,等.天麻钩藤饮调控 MFN2 表达干预自发性高血压病模型大鼠血管衰老的作用机制[J].中国中药杂志,2022,47(14):3844-3852.
- [11] 刘雅,赵莉敏,刘洁琳,等.线粒体融合蛋白 2 在原发性高血压患者血管组织和平滑肌细胞中表达的研究[J].中国医药,2013,8(6):772-774.
- [12] 龙焯,沈秋,龙琼,等.642 例客家高血压患者服药依从性现状及影响因素分析[J].护理学报,2020,27(14):40-43.
- [13] 张鹏祥,秦少强,张占帅,等.原发性高血压病人盐敏感风险分层与血压变异性的相关性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(13):2410-2414.
- [14] DASGUPTA A, CHEN K H, LIMA P D A, et al. PINK1-induced phosphorylation of mitofusin 2 at serine 442 causes its proteasomal degradation and promotes cell proliferation in lung cancer and pulmonary arterial hypertension[J]. FASEB J, 2021, 35(8): e21771.
- [15] ORDOG K, HORVATH O, EROS K, et al. Mitochondrial protective effects of PARP-inhibition in hypertension-induced myocardial remodeling and in stressed cardiomyocytes[J]. Life Sci, 2021, 268: 118936.
- [16] ROBERT P, NGUYEN P M C, RICHARD A, et al. Protective role of the mitochondrial fusion protein OPA1 in hypertension[J]. FASEB J, 2021, 35(7): e21678.
- [17] 赵志勇.民权县原发性高血压患者的流行病学特点及危险因素分析[J].河南医学研究,2020,29(26):4890-4892.
- [18] 田英杰,吴广,迎春,等.丝氨酸苏氨酸激酶 39 基因单核苷酸多态性与血压相关性的研究现状[J].中华高血压杂志,2021,29(3):280-284.

- sing 2D and 3D Contrast-Enhanced Ultrasound[J]. *Urology*, 2018, 121: 189-196.
- [15] 刘景,王玲玲,郑秀兰. 经阴道超声造影对子宫内膜癌及子宫内膜增生的鉴别诊断价值[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2021, 55(2): 156-159.
- [16] 倪文璐. 经阴道彩色多普勒超声对子宫内膜息肉与子宫内膜癌的鉴别诊断价值分析[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(5): 783-785.
- [17] ERIKSSON L S E, EPSTEIN E, TESTA A C, *et al.* Ultrasound-based risk model for preoperative prediction of lymph-node metastases in women with endometrial cancer; model-development study[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020, 56(3): 443-452.
- [18] 杨姝,赵妍,熊毅. 子宫内膜癌三维超声血管血流参数与病理学预后指标的相关性[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(2): 274-277.
- [19] 马少增,符小春,彭旭. 子宫内膜癌患者超声血流参数与肿瘤病理分期及预后的相关性[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(2): 334-337.
- [20] EPSTEIN E, FISCHEROVA D, VALENTIN L, *et al.* Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature; prospective multicenter study[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 51(6): 818-828.
- [21] LIU M J, LIU Z F, YIN W H, *et al.* Application of transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasound in benign and malignant endometrial diseases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(46): e17965.
- [22] LONG B, CLARKE M A, MORILLO A D M, *et al.* Ultrasound detection of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding; Systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(3): 624-633.
- [23] 樊秀梅,杨丽,赵岗,等. 超声评估子宫内膜下的 RI、PI、PSV 值预测不孕患者子宫内膜状况及卵巢储备功能的研究[J]. *河北医科大学学报*, 2023, 44(9): 1047-1052.
- [24] PETRONE M, BERGAMINI A, TATEO S, *et al.* Transvaginal ultrasound in evaluation and follow-up of ovarian granulosa cell tumors[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(9): 1384-1389.
- [25] 侯晓霞,贾亮,罗婷,等. 经阴道彩色多普勒超声参数与子宫内膜癌患者病理特征及预后的关系[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(8): 784-788.
- [26] 杨彬,王薇,苟永贤,等. 阴道彩超血流参数与微血管密度参数鉴别子宫内膜病变类型及评估预后的价值[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2021, 28(1): 50-53.

(收稿日期: 2023-03-23; 修回日期: 2024-05-09; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 1081 页)

- [19] 张先位,韦永强,吴杰华,等. 线粒体融合基因(Mfn1、Mfn2 和 Opa1)多态性与广西黑衣壮族人群原发性高血压的相关性研究[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(34): 197-198.
- [20] 王佐广,靳飞,李笑,等. 线粒体融合基因 2 新变异位点 A-35G 与原发性高血压的相关性研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2017, 36(3): 165-169.
- [21] 吴琼,刘洁琳,刘雅,等. 转录因子 c-Jun 对人血管平滑肌细胞增殖的调控作用及其机制的实验研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2021, 40(4): 376-380.
- [22] 杨羽晨,杨佩佩,黄碧莹,等. 丝裂原活化蛋白激酶信号通路介导的自噬可调节破骨细胞的增殖分化和功能[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(26): 4192-4197.
- [23] OOI K, HU L, FENG Y, *et al.* Sigma-1 Receptor Activation Suppresses Microglia M1 Polarization via Regulating Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Contact and Mitochondrial Functions in Stress-Induced Hypertension Rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(12): 6625-6646.

(收稿日期: 2023-01-20; 修回日期: 2023-12-22; 编辑: 刘灵敏)