

白细胞介素 6-174C/G 及-572C/G 基因多态性与高血压相关性 meta 分析*

张养民¹, 薛飞肖² (1. 西安市中心医院输血科, 西安 710003;
2. 西安市第二医院检验科, 西安 710003)

摘要:目的 研究主要评估白细胞介素 6-174C/G 及-572C/G 基因多态性与高血压患病的相关性。方法 通过以白细胞介素 6、高血压、多态性为关键词/摘要, 检索中国知网、万方数据库, 以英文 interleukin-6, polymorphism, IL-6, hypertension, high blood pressure 为关键词/摘要, 检索 PubMed, Web of Science, Google scholar 外文数据库, 采用随机效应模型合并比值比进行统计。结果 该 meta 分析共计纳入 6 篇研究, 包含 1 041 例高血压患者与 1 088 例健康志愿者, 其中-174C/G 基因多态性与高血压无显著差异(C vs G ; $OR=0.50$, $95\% CI=0.22\sim1.14$, $P=0.10$), 且对亚洲人种进行亚组分析时, 所有结果与高血压患病率差异无统计学意义(C vs G ; $OR=0.75$, $95\% CI=0.41\sim1.38$, $P=0.36$)。-572C/G 基因多态性 meta 分析结果表明, 其与高血压患病在亚洲人群中易感性亦无相关关系(C vs G ; $OR=0.76$, $95\% CI=0.51\sim1.15$, $P=0.20$)。结论 白细胞介素 6-174C/G 及-572C/G 基因多态性与增加亚洲人群高血压易感性之间无相关性。

关键词: 白细胞介素 6; 基因多态性; 高血压; meta 分析

中图分类号: R544.1; Q786 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2016)01-033-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.01.009

Association of Interleukin-6 Gene -174C/G and -572C/G Polymorphisms with Hypertension: A Meta-Analysis

ZHANG Yang-min¹, XUE Fei-xiao²

(1. Department of Blood Transfusion, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China;

2. Department of Clinical Laboratory, the Second Hospital of Xi'an, Xi'an 710003, China)

Abstract: **Objective** To assess the association of interleukin-6 (IL-6) -174C/G and -572C/G gene polymorphisms with hypertension risk. **Methods** The electronic databases, such as Pubmed, Web of Science, Google scholar, China National Knowledge Infrastructure and Wanfang database were searched by the interleukin-6, polymorphism, IL-6, hypertension, high blood pressure as the keywords/abstract. Random effect model was used to calculate the pooled odds ratio. **Results** The meta-analysis included 6 studies with 1 041 hypertension cases and 1 088 health subjects, which was no significant association between IL-6-174C/G gene polymorphism and hypertension (C vs G ; $OR=0.50$, $95\% CI=0.22\sim1.14$, $P=0.10$), and in the stratified analysis by ethnicity, no significant was found in Asian subgroup (C vs G ; $OR=0.75$, $95\% CI=0.41\sim1.38$, $P=0.36$). There was also no association between IL-6-572C/G gene polymorphism and hypertension in Asian (C vs G ; $OR=0.76$, $95\% CI=0.51\sim1.15$, $P=0.20$). **Conclusion** The IL-6-174C/G and -572C/G gene polymorphisms were suggested to be no related to the increased risk of hypertension in Asian.

Keywords: interleukin-6; gene polymorphisms; hypertension; meta-analysis

高血压(hypertension)是世界范围内最普遍的慢性病之一, 其发生主要是遗传与环境因素共同作用的结果^[1,2]。高血压是心血管疾病、肾病和卒中发生的重要危险因素, 其导致心血管疾病患者生活质量差, 疾病发生和致死率增高, 且具体机制尚未被阐明, 但已明确炎症在诊断高血压与心血管疾病方面扮演着重要角色^[3-5]。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)在细胞免疫反应中扮演重要作用, 它与感染、机体防御和组织损伤相关, 并且 IL-6 的基准浓度水平在高血压和心血管疾病患者中有所增加。相关研究发现, IL-6 和 C 反应蛋白(CRP)以内皮功能紊乱和受损伤的纤维蛋白溶解的方式

与高血压及冠心病相关, 且 CRP 与高血压患病风险性增加密切相关^[6-9]。

虽然国内外已有大量关于 IL-6 基因多态性与高血压易感性相关性的研究, 但结论仍存在分歧。鉴于此, 本研究拟采用 meta 分析对以往研究结果进行合并汇总, 探讨 IL-6-174C/G、-572C/G 基因多态性与高血压患病易感性的相关性, 为临床高血压诊断及相关机理研究提供依据。

1 材料和方法

1.1 相关研究的检索策略和识别 通过以白细胞介素-6、高血压、多态性为关键词/摘要检索中国知网、万方数据库, 以英文 interleukin-6, polymor-

* 作者简介: 张养民(1965—), 男, 本科, 副主任检验师, 从事医学检验及输血工作 30 年, 研究方向: 血液免疫学, Tel: 13991136831, E-mail: zhangyangmin1234@163.com。

phism, IL-6, hypertension, high blood pressure 为关键词/摘要, 检索 PubMed, Web of Science, Google scholar 外文数据库, 时间截止到 2015 年 6 月 31 日, 并随时进行补遗。筛选所有匹配的文献。

1.2 文献纳入与排除标准 该研究 meta 分析文献纳入研究的标准包括如下: ① IL-6-174C/G, -572C/G 基因多态性与高血压相关; ② 高血压的诊断应当遵循 WHO1999 年高血压诊断标准; ③ 亚基或基因型的频率被确认。文献排除标准: ① 非病例对照试验; ② 重复发表、综述和 meta 分析; ③ 数据不完整, 且无法联系到原文作者回复的。

1.3 数据的提取 采用上述文献纳入和排除标准, 由两个独立的研究者对文献进行筛选及提取所需信息, 所提取的信息主要包括: 第一作者、出版年、国家、种族、对照组和病例组的例数、基因型方法、基因型频率、DNA 样本等。在文献纳入与数据提取过程中, 出现不同意见的相关研究同研究者进行讨论。

1.4 统计学分析 白细胞介素基因多态性与高血压风险相关性通过比值比(OR)和 95% 置信区间(95%CI)来评估, 并对 IL-6-174C/G 及 -572C/G(C

vs G, CC vs GG, CC vs CG+GG, CC+CG vs GG) 基因模型分别进行亚组分析。各纳入研究结果间的异质性检验采用 χ^2 检验, 当 $P < 0.05$ 时认为有显著相关性。应用 I^2 反映异质性, 其范围为 0~100%。一般 $I^2 > 50\%$ 时, 表明该研究有异质性存在。若无异质性则采用固定效应模型进行 meta 分析, 否则采用随机效应模型进行 meta 分析。所有统计学分析应用 RevMan5.3 软件进行计算, 其中 P 值采用双侧检验, $P < 0.05$ 表明该研究差异具有统计学意义, 发表偏倚采用漏斗图进行分析评价。

2 结果

2.1 Meta 分析数据研究特征 共计 97 篇文献被检索, 通过筛选排除标准, 其中 6 篇^[10~15] 可被用于该 meta 分析研究, 见表 1。该 6 篇研究包含 1 041 例高血压患者与 1 088 例健康志愿者, 其中一篇^[10] 报道同时包含 -174C/G 及 -572C/G 基因多态性。-174C/G 基因多态性研究包含 3 篇文献, 528 例高血压患者及 502 例健康志愿者, 除一篇为欧洲人种外, 其余均为亚洲人; -572C/G 包含 4 篇文献, 624 例高血压患者及 694 例健康志愿者, 且均为亚洲人种。

表 1 纳入研究的 IL-6 基因多态性是否与高血压易感性关联的文献汇总

Author (year)	country	ethnicity	SNP	case/ control	source of control	DNA sample	genotype	match
Karaman(2014) ^[10]	Turkish	Asian	-174C/G	111/108	PB	Blood	PCR-RFLP	age, alcohol
Jeng(2005) ^[13]	China	Asian		207/217	PB	Blood	PCR-RFLP	age, gender, BMI
Pola(2002) ^[15]	Italian	European		210/177	PB	Blood	PCR-RFLP	age, gender
Karaman(2014) ^[10]	Turkish	Asian	-572C/G	111/108	PB	Blood	PCR-RFLP	age, alcohol
Wong(2007) ^[12]	China	Asian		220/277	PB	Blood	PCR-Mass	gender
Fu(2007) ^[11]	China	Asian		191/197	PB	Blood	PCR-RFLP	age, gender, bloodsugar, BMI
Fu(2003) ^[14]	China	Asian		102/112	PB	Blood	PCR-RFLP	age, gender, smoke, BMI

PB: population bass。
2.2 IL-6 基因多态性与高血压患病易感性的 meta 分析 见表 2, 图 1。通过该 meta 分析, -174C/G 基因多态性在整体分析下除 CC vs CG+GG 差异有统计学意义外(CC vs CG+GG; OR=0.68, 95%CI=0.47~0.98, $P=0.04 < 0.05$), 其余差异

均无统计学意义(C vs G; OR=0.50, 95%CI=0.22~1.14, $P=0.10 > 0.05$)。在对亚洲人种进行亚组分析时, 所有结果均与高血压患病无统计学差异(C vs G; OR=0.75, 95%CI=0.41~1.38, $P=0.36$)。

表 2 IL-6-174C/G 基因多态性与高血压易感性 meta 分析结果

Polymorphism	Population	No. of studies	Test for association			Test for heterogeneity		
			OR(95%CI)	Z	P	χ^2	P	I^2 (%)
C vs G	Asian	2	0.75[0.41, 1.38]	0.92	0.36	5.12	0.02	80
	All	3	0.50[0.22, 1.14]	1.64	0.10	30.52	<0.000 01	93
CC vs GG	Asian	2	0.64[0.16, 2.51]	0.65	0.52	3.92	0.05	75
	All	3	0.63[0.31, 1.26]	1.31	0.19	5.01	0.08	60
CC vs CG+GG	Asian	2	0.59[0.34, 1.02]	1.88	0.06	1.52	0.22	34
	All	3	0.68[0.47, 0.98]	2.09	0.04	1.92	0.38	0
CC+CG vs GG	Asian	2	0.85[0.25, 2.90]	0.25	0.80	13.39	0.000 3	93
	All	3	0.84[0.43, 1.66]	0.49	0.62	13.84	0.001	86

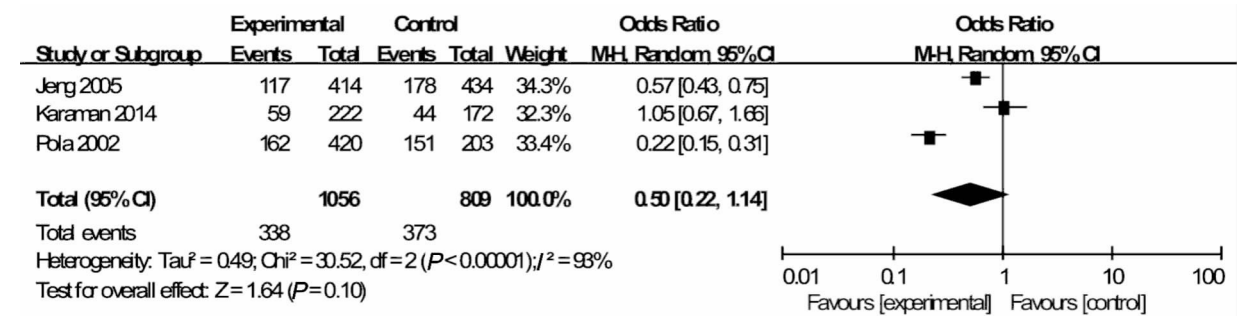


图 1 IL-6-174C/G 基因多态性在随机效应模型下 C vs G 与高血压风险性森林图

IL-6-572C/G 基因多态性 meta 分析结果表 (C vs G; OR = 0.76, 95% CI = 0.51 ~ 1.15, P = 0.20 > 0.05), 见表 3, 图 2。

Polymorphism	No. of studies	Test for association			Test for heterogeneity		
		OR(95%CI)	Z	P	χ^2	P	I ² (%)
C vs G	4	0.76[0.51,1.15]	1.29	0.20	12.78	0.005	77
CC vs GG	4	0.43[0.11,1.71]	1.2	0.23	11.19	0.01	73
CC vs CG+GG	4	0.69[0.42,1.14]	1.43	0.15	9.29	0.03	68
CC+CG vs GG	4	0.56[0.23,1.37]	1.27	0.21	10.20	0.02	71

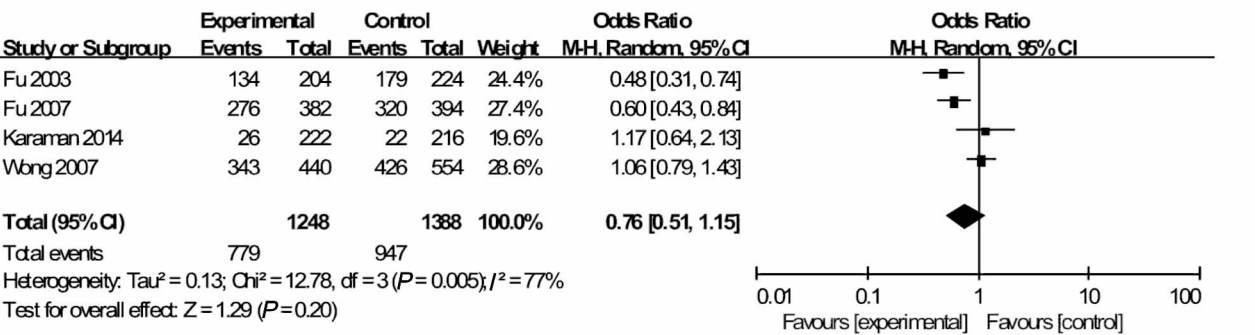
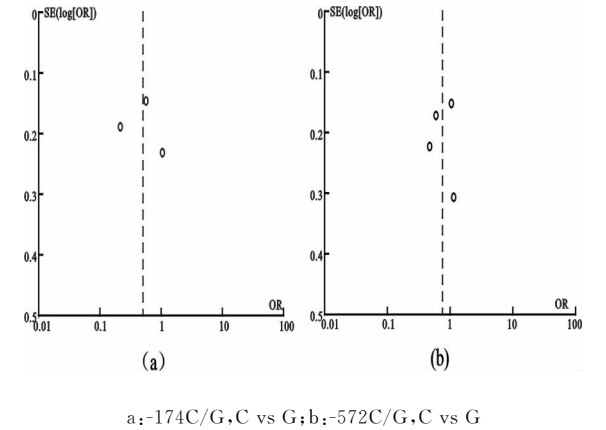


图 2 IL-6-572C/G 基因多态性在随机效应模型下 C vs G 与高血压风险性森林图

2.3 异质性和发表偏倚 在本研究中除-174C/G 基因多态性 CC vs CG+GG 不具有发表偏倚, 其余各基因模型在比较过程中均存在异质性(见图 3), 因此采用随机效应模型对其进行 meta 分析。通过绘制漏斗图, 来评估所包含研究的出版偏倚, 漏斗图在模型比较条件下, 没有呈现明显的不对称现象。



a: -174C/G, C vs G; b: -572C/G, C vs G

图 3 IL-6 基因多态性与高血压相关性漏斗图

3 讨论 高血压是一种复杂的通过基因遗传与环境共同作用的疾病, 是心脑血管疾病很重要的危险因素, 而炎症在高血压的发展过程中具有一定影响, 更好地理解炎症对高血压的影响机制, 对研究新型治疗策略很有帮助, 亦可减少高血压的发生率与死亡率, 缓解高血压靶器官损伤。白细胞介素-6 (IL-6) 是炎症反应的重要媒介, 其主要调节肝脏急性期蛋白的产生, 在感染、创伤或者应激失调时会迅速上升, 但在健康个体中是非常低的, 并且与遗传及环境因素相关, 且-174C/G, -572C/G 基因多态性已经被发现其基因表达与 IL-6 浓度水平增加有关^[16~19]。

该研究表明, IL-6-174C/G 基因型亚基与高血压之间在随机效应模型下, 没有统计学差异 ($P = 0.10$)。在进行亚组分析时, 发现亚洲人种中无相关性 ($P = 0.36$)。Jeng 等^[13] 发现高血压患者-174G/G 基因型及-174G 亚型明显高于非高血压患

者,且可显著提高纤溶酶原激活物抑制剂-1的活性,并可能通过炎症机制影响血压。而-174C亚基表现较高水平的CRP,并具有较高的收缩压,其分子机理可能是炎症机制。通过遗传学角度讲,分子机理决定IL-6水平的差异,进而决定其他因素^[17]。IL-6-572C/G基因多态性meta分析结果表明,其与亚洲人种高血压患病易感性亦无相关关系($P>0.05$)。然而,-572G亚基可以显著增加高血压患者血纤维蛋白原和CRP浓度水平,并且同收缩压相关^[12]。

IL-6可以刺激机体释放急性反应物,如C反应蛋白、纤维蛋白原等,它们以内皮功能紊乱和受损伤的纤维蛋白溶解的方式与高血压及冠心病相关,而CRP血液水平可通过炎症显著增强高血压的发生^[12,17]。本研究通过对先前报道进行meta分析,表明IL-6-174C/G,-572C/G基因多态性与高血压易感性无相关性,但已有研究发现IL-6基因多态性可以影响IL-6,CRP,纤维蛋白原等的表达,而这些因素对高血压的发生具有强烈的影响。

然而,当前的meta分析研究存在一些局限性。第一,作为回顾性研究,一项meta分析会出现选择偏倚。比如,我们所选择的数据库很有限,而语言上我们主要是考虑英语和中文,对于其他语言或者数据库的文献没有进行考察,这些都会影响该研究的实验结果。第二,由于缺乏原始研究数据,我们无法在分析过程中对基因-基因或者基因-环境之间的潜在相互作用进行评估。第三,尽管所有研究的病例组和对照组都是按照筛选标准进行确定,但是还存在其它的潜在因素没有被考虑。鉴于以上这些限制,大规模、标准化的病例对照研究应该更进一步研究,来验证本meta分析的结果。

综上所述,该meta分析虽然未发现IL-6-174C/G,-572C/G基因多态性与高血压易感性存在关联,特别是亚洲人群,但IL-6基因对IL-6浓度,CRP,纤维蛋白原等因素存在影响,而这些因素对高血压的患病发挥重要作用。由于该meta分析相应的局限性,因而不应忽视其与高血压易感潜在的关联,需要进行更深一步的研究,以证实IL-6基因多态性与高血压患病易感性之间的相关性。

参考文献:

- [1] 施惠华. 高血压发病危险因素的性别差异研究[J]. 现代检验医学杂志,2013,28(3):95-98.
Shi HH. Gender differences in risk factor of hypertension[J]. J Mod Lab Med,2013,28(3):95-98.
- [2] 赵晓丽,胡大春,邵剑春,等. 云南汉族健康人群6个原发性高血压候选基因多态性分布[J]. 现代检验医学杂志,2009,24(2):99-101.
Zhao XL, Hu DC, Shao JC, et al. [J]. J Mod Lab Med,2009,24(2):99-101.
- [3] Li JJ, Fang CH, Hui RT. Is hypertension an inflammatory disease? [J]. Medical Hypotheses, 2005, 64(2):236-240.
- [4] Nakajima T, Ota N, Yoshida H, et al. Allelic variants in the interleukin-6 gene and essential hypertension in Japanese women[J]. Genes Immun, 1999, 1(2):115-119.
- [5] Conen D, Cheng S, Steiner LL, et al. Association of 77 polymorphisms in 52 candidate genes with blood pressure progression and incident hypertension: the Women's Genome Health Study[J]. J Hypertens, 2009, 27(3):476-483.
- [6] 伍松姣,梁景云,张景宇. 正常高值血压人群血清C反应蛋白水平分析[J]. 现代检验医学杂志,2008,23(5):95-96.
Wu SJ, Liang JY, Zhang JY. Analysis of C Reactive protein level in the crowd with prehypertensive[J]. J Mod Lab Med,2008,23(5):95-96.
- [7] Wang L, Manson JE, Gaziano JM, et al. Circulating inflammatory and endothelial markers and risk of hypertension in white and black postmenopausal women [J]. Clinical Chemistry, 2011, 57(5):729-736.
- [8] Sesso HD, Wang L, Buring JE, et al. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women[J]. Hypertension, 2007, 49(2):304-310.
- [9] 吕晓莉,程功,任健康,等. 自发性高血压大鼠药物干预后血清炎症因子变化及其对血管重塑的影响[J]. 现代检验医学杂志,2011,26(5):82-83,86.
Lü XL, Cheng G, Ren JK, et al. Effect of atorvastatin on serum inflammatory factors in spontaneously hypertensive rats[J]. J Mod Lab Med, 2011, 26(5):82-83,86.
- [10] Karaman E, Urhan Kucuk M, Bayramoglu A, et al. Investigation of relationship between IL-6 gene variants and hypertension in Turkish population[J]. Cytotechnology, 2015, 67(6):947-954.
- [11] 付海霞,张嘉莹,赵子牛,等. 白细胞介素-6基因多态性及血清水平与原发性高血压的关系[J]. 第三军医大学学报,2007,29(18):1797-1800.
Fu HX, Zhang JY, Zhao ZN, et al. Relationship of interleukin-6 gene polymorphisms and its serum level with essential hypertension[J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2007, 29(18):1797-1800.
- [12] Wong LY, Leung RY, Ong KL, et al. Plasma levels of fibrinogen and C-reactive protein are related to interleukin-6 gene -572C>G polymorphism in subjects with and without hypertension[J]. J Hum Hypertens, 2007, 21(11):875-882.
- [13] Jeng JR, Wang JH, Liu WS, et al. Association of interleukin-6 gene G-174C polymorphism and plasma

- plasminogen activator inhibitor-1 level in Chinese patients with and without hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2005, 18(4 Pt 1): 517-522.
 - [14] 付海霞, 李艳, 李庚山, 等. 白细胞介素-6 基因多态性与原发性高血压的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2003, 19(12): 714-716.
Fu HX, Li Y, Li GS, et al. Association between interleukin-6 gene polymorphisms and primary hypertension in Hubei Han population[J]. *J Clin Cardiol (China)*, 2003, 19(12): 714-716.
 - [15] Pola R, Flex A, Gaetani E, et al. The -174 G/C polymorphism of the interleukin-6 gene promoter and essential hypertension in an elderly Italian population[J]. *J Hum Hypertens*, 2002, 16(9): 637-640.
 - [16] Jenny NS, Tracy RP, Ogg MS, et al. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the -174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease[J]. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 2002, 22(12): 2066-2071.
 - [17] Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, et al. The interleukin-6-174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men[J]. *European Heart Journal*, 2001, 22(24): 2243-2252.
 - [18] Tonet AC, Karnikowski M, Moraes CF, et al. Association between the -174 G/C promoter polymorphism of the interleukin-6 gene and cardiovascular disease risk factors in Brazilian older women[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2008, 41(1): 47-53.
 - [19] Rivera-Chavez FA, Peters-Hybki DL, Barber RC, et al. Interleukin-6 promoter haplotypes and interleukin-6 cytokine responses[J]. *Shock (Augusta, Ga)*, 2003, 20(3): 218-223.
- 收稿日期: 2015-10-17
修回日期: 2015-12-23
-
- (上接 32 页)
- [5] Schrader H, Menge BA, Belyaev O, et al. Amino acid malnutrition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma[J]. *Pancreas*, 2009, 38(4): 416-421.
 - [6] Geng D, Sun D, Zhang L, et al. The therapy of gefitinib towards breast cancer partially through reversing breast cancer biomarker arginine[J]. *Afr Health Sci*, 2015, 15(2): 594-597.
 - [7] 何桂珍, 陶智兵, 张文辉, 等. 生理体液法测定 40 例健康志愿者血浆游离氨基酸正常值[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(1): 46-51, 54.
He GZ, Tao ZB, Zhang WH, et al. Establishing physiological body fluid method to evaluate the normal value of plasmic free amino acid in normal healthy volunteers[J]. *J Mod Lab Med*, 2015, 30(1): 46-51, 54.
 - [8] Zhang W, Kaye DM. Simultaneous determination of arginine and seven metabolites in plasma by reversed-phase liquid chromatography with a time-controlled ortho-phthaldehyde precolumn derivatization[J]. *Anal Biochem*, 2004, 326(1): 87-92.
 - [9] Perez-Neri I, Castro E, Montes S, et al. Arginine, citrulline and nitrate concentrations in the cerebrospinal fluid from patients with acute hydrocephalus[J]. *J Chromatogr B*, 2007, 851(1/2): 250-256.
 - [10] 丁永胜, 牟世芬. 氨基酸的分析方法及其应用进展[J]. *色谱杂志*, 2004, 22(3): 210-215.
Ding YS, Mou SF. Development of analytical methods for amino acids and their applications[J]. *Chin J Chromatogr*, 2004, 22(3): 210-215.
 - [11] Wu G, Meininger CJ. Analysis of citrulline, arginine, and methylarginines using high-performance liquid chromatography[J]. *Meth Enzymol*, 2008(440): 177-189.
 - [12] Wuyts B, Stove V, Goossens L. Critical sample pretreatment in monitoring dried blood spot citrulline[J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 386(1/2): 105-109.
 - [13] 蒋子刚, 顾雪梅. 分析检验的质量保证和计量认证[M]. 上海: 华东理工大学出版社, 1998: 497.
Jiang ZG, Gu XM. Qualitative Guarantee and Measure Demonstration of Analysis & Test[M]. Shanghai: Publishing House of East China University of Science and Technology, 1998: 497.
 - [14] Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction[J]. *Clin Nutr*, 2008, 27(3): 328-329.
 - [15] Jiang ZM, Cui YZ, Wang L, et al. Investigating citrullinated proteins in tumour cell lines[J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2013, 11(1): 260.
 - [16] Stadler SC1, Vincent CT, Fedorov VD, et al. Dysregulation of PAD4-mediated citrullination of nuclear GSK3 β activates TGF- β signaling and induces epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer cells[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(29): 11851-11856.
 - [17] Feun L, You M, Wu CJ, et al. Arginine deprivation as a targeted therapy for cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(11): 1049-1057.
 - [18] Wangpaichitr M, Wu C, Bigford G, et al. Combination of arginine deprivation with TRAIL treatment as a targeted-therapy for mesothelioma[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(12): 6991-6999.
- 收稿日期: 2014-06-25
修回日期: 2015-08-18