

· 论 著 ·

编者按: 分子生物基因工程与心理关系的研究是现代生命科学的前沿课题之一。本文作者采用现代分子生物学方法, 从基因遗传学的角度, 以血管紧张素转换酶(ACE)为靶基因, 探讨A型行为在冠心病发病机制中的作用。其开创性的研究工作为临床冠心病的防治提供了一种新依据, 也对A型行为的心理测定提出一种辅以分子生物学基因检测的新方法, 同时也为基因研究纳入A型行为矫正和冠心病一级预防奠定了临床应用基础。

### 冠心病行为特征与血管紧张素转换酶基因多态性关联的研究

100853 北京 解放军总医院 王择青 王士雯 车宏生 张 瑶

**摘 要** 对 109 例冠心病患者同时进行 A 型行为测试及血管紧张素转换酶(ACE)基因 I/D 多态性的检测, 结果表明: 在冠心病组具有 A 型行为人群中, ACE 基因 DD 多态表型及 D 等位基因频率的分布分别为 53% 和 74%, 与健康对照组中 A 型行为人群相比(21%, 53%) 差异具有显著性意义 ( $P < 0.001$ ); 在冠心病组具有 B 型行为人群中, ACE 基因 DD 多态表型及 D 等位基因频率的分布分别为 7% 和 34%, 与健康对照组中 B 型行为人群相比(3%, 32%) 差异无显著性意义; 携带 ACE 基因 DD 表型人群的 CH 因子分值显著高于其它基因表型人群的 CH 分值, 冠心病组与对照组间, 携带相同基因表型人群的 A 型行为因子分值无显著差异。提示: 在冠心病的发生、发展过程中, A 型行为对其的影响主要是通过争强好胜、怀有戒心或敌意、性情暴躁和缺乏耐心等行为特征来完成的, 而 ACE 基因 DD 表型在此过程中扮演着重要的角色。

**关键词** 冠状动脉疾病; A 型人格; 肽基二肽酶 A; 基因型

中国图书资料分类号 R541.4, R395, R394.3

#### CORRELATION ANALYSIS BETWEEN GENE POLYMORPHISM OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME AND TYPE A BEHAVIOR PATTERN OF CHINESE PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Wang Zeqing, Wang Shiwen, Che Hongsheng *et al.* The General Hospital of PLA, Beijing 100853

**Abstract** The polymorphism of ACE gene and type A behavior pattern (TABP) survey were conducted in 109 patients with CHD. The results showed that the higher frequency of rare D allele and DD genotype (53%, 74%) of an insertion/deletion (I/D) polymorphism of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene was found in type A behavior individuals in CHD group compared with type B behavior individuals (21%, 53%) in control group. The frequencies of DD genotype (7%) and D allele (34%) had no significant difference among the Type B behavior individuals in CHD group than in control subjects. There was a significant correlation between the scores of CH in TABP survey and DD genotype of the ACE gene. There were no difference in the scores of TH and CH in TABP survey among the DD, D, II genotype in CHD group than in control group. It was suggested that the development of CHD was mainly influenced by the behavioral attributes of competitiveness, achievement striving, hostility, being irritated easily and impatience. The deletion polymorphism of ACE gene might play an important role in the development of CHD.

**Key words** coronary disease; type A personality; peptidyl-dipeptidase A; genotype

有关 A 型行为与冠心病相关的研究已持续了近 40 年, 但关于 A 型行为的本质以及 A 型行为人群冠心病发病率显著增高的机制还远未阐明。鉴于此, 本研究采用现代分子生物学的方法, 以既与冠心病发病有密切关联, 又与 A 型行为、社会心理应激等因素有密切关系的血管紧张素转换酶(ACE)基因作为靶基因, 探讨 A 型行为在冠心病发病机制中的

作用, 为冠心病的早期预防、基因治疗以及行为性格心理的矫正提供理论依据。同时, 也试图探索一条

王择青, 博士后, 解放军总医院临床心理科主任。主要从事分子生物学与心身疾病的相关性研究; 首次在国际上报道了 A 型行为与血管紧张素转换酶(ACE)基因多态性具有相关性; 荣获 97 年度潘菽青年基金奖。

中国科学院心理研究所



用现代分子生物学的方法,以生物-心理-社会医学模式综合研究冠心病发病机制的新的研究思路。

### 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 冠心病组共109例,均符合世界卫生组织1979年诊断标准(其中陈旧性心肌梗死78例),冠状动脉造影显示至少1只冠脉主支狭窄>75%者49例。男81例,女28例,年龄34~76岁,平均58.4岁。有肝、肾、甲状腺疾病及糖尿病者除外。抽血时间一般在心肌梗死发作1周以后至1年,同时调查患者血压、血脂、血糖及体重等临床特征。正常对照137名,其中男性78名,女性59名,年龄24~75岁,平均54.7岁。入选者无明显的胸闷,心绞痛史,心电图无明显的ST段压低等冠心病表现。

**1.2 研究方法** 按文献[1]方法对患者进行A型行为测试;按常规方法分析ACE基因类型<sup>[2]</sup>。

**1.3 数据处理** 在SAS软件中建立数据库。冠心病与正常对照组间基因型频率的差异、优势比及相对危险度用 $\chi^2$ 检验。两组间均数比较用*t*检验,不同基因型亚组间一元协方差分析。

### 2 结果

**2.1 ACE基因多态性在冠心病组和对照组中的分布特点** 冠心病组中的ACE基因多态表型及等位基因频率分布趋势与对照组相比,差异有显著性意义(表1)。冠心病组的D等位基因频率及DD基因表型显著高于对照组。

**表1 ACE基因多态性在冠心病组和对照组中的分布趋势**

ACE基因多态性	冠心病组		对照组		$\chi^2$
	例数	频率	例数	频率	
<b>等位基因</b>					
D	138	0.63	116	0.42	20.54 <sup>(1)</sup>
I	80	0.37	158	0.58	
<b>基因型</b>					
DD	43	0.39	16	0.12	27.43 <sup>(1)</sup>
DI	52	0.49	84	0.61	
II	14	0.12	37	0.27	
合计	109		137		

注: (1)与对照组比较,  $P < 0.001$

**2.2 冠心病组和对照组中ACE基因多态性与A型行为的相关性** 在冠心病组具有A型行为特征的患者中,ACE基因DD多态表型及D等位基因频

率的分布显著高于对照组中A型行为人群;在冠心病组具有B型行为人群中,ACE基因DD多态表型及D等位基因频率的分布与对照组中B型行为人群相比,差异无显著性意义(表2)。ACE基因多态表型与A型行为CH因子分值显著相关,携带DD基因表型人群的CH因子分值显著高于其它基因表型人群的CH分值。冠心病组与对照组间,携带相同基因表型人群的A型行为因子分值差异无显著性意义(表3)。

**表2 冠心病组和对照组中ACE基因多态性与A型行为的相关性**

基因多态性	行为类型					
	A			B		
	冠心病组	对照组	$\chi^2$	冠心病组	对照组	$\chi^2$
<b>等位基因</b>						
D	107 (0.74)	67 (0.53)	12.19 <sup>(1)</sup>	20 (0.34)	44 (0.32)	0.04
I	37 (0.26)	59 (0.47)		38 (0.66)	94 (0.68)	
<b>基因型</b>						
DD	38 (0.53)	13 (0.21)	16.12 <sup>(1)</sup>	2 (0.07)	2 (0.03)	0.84
DI	31 (0.43)	41 (0.65)		16 (0.55)	40 (0.64)	
II	3 (0.04)	9 (0.14)		11 (0.38)	27 (0.43)	
合计	72	63		29	69	

注: (1)与对照组相比,  $P < 0.001$

**表3 冠心病组和对照组中ACE基因多态表型与A型行为因子的相关性**

组别	A型行为因子	ACE基因型		
		DD	DI	II
冠心病组	TH	14.63 ± 1.98	13.73 ± 1.72	12.79 ± 2.26
	CH	22.05 ± 3.35 <sup>(1)</sup>	15.88 ± 5.45	10.71 ± 4.53
对照组	TH	15.36 ± 3.29	13.74 ± 2.59	11.41 ± 3.15
	CH	21.43 ± 2.53 <sup>(1)</sup>	14.95 ± 4.17	11.77 ± 2.72

注: (1)与同组TH值比较,  $P < 0.001$

### 3 讨论

**3.1 研究思路的探讨** 冠心病是一种多基因-多因素性疾病,其中一些因素是由环境所决定的,如A型行为、心理应激、吸烟、膳食等,而另一些则属个体遗传控制,即多种基因的共同作用使个体在同一环境中对冠心病的易感性有差异。当然,绝大部分冠心病的发病是一个隐匿而缓慢的过程,是由于多基因

的遗传变异使机体对外界致病因素敏感, 并受这些致病因素不断影响而导致的最终结果。但是, 由于冠心病的病因复杂, 至今国内外多从遗传、生理、生化、人格、环境等方面, 单以生物, 或心理, 或社会环境角度进行研究, 且结果不一, 缺乏以生物-心理-社会医学模式的综合性研究。因此, 假如在人群中找出这种遗传上的变异, 以及通过这种遗传变异促使冠心病发生的环境因素, 并研究它们在冠心病的发生发展过程中的相互作用, 就具有重要的意义。基于这一思想, 本研究线路设计为: 以现代分子生物学的方法, 从基因遗传学的角度, 选择既与冠心病的发病有密切关系, 又与行为作用的生理机制密切关联的 ACE 基因作为靶基因, 对冠心病 A 型行为特征与 ACE 基因的相关性进行研究, 旨在从基因水平上探讨 A 型行为的哪些特征既与遗传因素有关, 又与冠心病的发病率密切相关, 为行为因素与遗传基因在冠心病的发生发展过程中的作用机制提供依据。同时也试图寻找出一条用现代分子生物学的方法, 以生物-心理-社会医学模式对冠心病发病机制进行综合性研究的思维路线。

**3.2 冠心病组和对照组中 ACE 基因多态性与 A 型行为的相关性** ACE 是肾素-血管紧张素系统 (R-A) 的关键酶, 在血管紧张素 II 的产生和缓激肽的降解中起着关键作用。而后两种多肽不但影响血管舒缩, 还是调节血管平滑肌细胞生长的局部自分泌/旁分泌因子, 与维持及修复心血管结构有关。因此, 近年来 ACE 作为研究各类心血管疾病遗传易感性的“候选基因”而受到关注。90年代初, 人 ACE 基因结构被阐明<sup>[5]</sup>。近几年, 对 ACE 基因的研究发现在 ACE 基因的 16 内含子中有一个 287 bp 长的 DNA 片段, 存在插入/缺失 (I/D) 的多态性, 对白种人调查表明 ACE 基因 I/D 多态标志是冠心病尤其是心肌梗死的独立危险因素<sup>[4-6]</sup>。本研究结果显示: 冠心病组 ACE 基因 DD 型发生率高达 43%, 明显高于对照组; 而其 D 等位基因频率也明显高于对照组。这表明, 在北京地区人群中, ACE 基因 DD 表型也是冠心病发病的重要危险因素。

作者曾首次研究了正常人群 ACE 基因多态性与 A 型行为的相关性, 结果表明: 在国内正常人群中, A 型行为与 ACE 基因多态性具有显著相关性, 即 ACE 基因 DD 表型在 A 型行为人群中的分布显著高于 B 型行为人群, 与 A 型行为因子 CH 分值显著相关。本研究对冠心病人群的进一步研究结果显

示, 在 A 型行为人群中, 冠心病组 ACE 基因 DD 多态表型及 D 等位基因的分布频率显著高于对照组; 在 B 型行为人群中, 冠心病组 ACE 基因 DD 多态表型及 D 等位基因的分布频率与对照组相比, 差异无显著性意义。以上结果提示我们, 在 A 型行为影响冠心病的发生、发展过程中, 作为一种稳定遗传因素的 ACE 基因 DD 表型扮演着重要的角色。

进一步的研究发现: ACE 基因多态表型与 A 型行为 CH 因子分值显著相关, 携带 DD 基因表型人群的 CH 因子分值显著高于其它基因表型人群的 CH 分值; 冠心病组与对照组间, 携带相同 ACE 基因表型人群的 A 型行为因子分值差异无显著性意义。这表明, ACE 基因 DD 多态表型与争强好胜、怀有戒心或敌意、性情暴躁和缺乏耐心等行为特征有稳定的显著相关性。目前还无法确定, 争强好胜、怀有戒心或敌意、性情暴躁和缺乏耐心等行为特征是否有 ACE 基因 DD 多态表型这一遗传因素所决定的。但在冠心病的发生、发展过程中, A 型行为对其的影响主要是通过这些行为特征来完成的, ACE 基因 DD 表型在此过程中也扮演着重要的角色。到底 ACE 基因 DD 表型是 A 型行为形成的原因, 还是在 A 型行为影响冠心病发病过程中起着遗传内因的介导作用, 有待进一步研究。

#### 参 考 文 献

- 1 张伯源, 王太平. 心血管患者的心身反应特点的研究: 对冠心病患者的行为类型的探讨. 心理学报, 1985; 3: 34-43
- 2 Cambien F, Poirier O, Lecerf L *et al*. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*, 1992; 20: 1433
- 3 Hubbert C, Houot AM, Corvol P *et al*. Structure of the angiotensin-converting enzyme gene: Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *J Biol Chem*, 1991; 266: 15377
- 4 Badenhop RF, Wang XL, Wilcken DE *et al*. Angiotensin-converting enzyme genotype in children and coronary events in their grandparents. *Circulation*, 1995; 91(6): 1655
- 5 Ludwig E, Corneli PS, Anderson JL *et al*. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction but not with development of coronary stenosis. *Circulation*, 1995; 91(8): 2120
- 6 van-Bockxmeer F, Mamotte C, Gibbons F *et al*. Angiotensin-converting enzyme in the human heart: Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation*, 1995; 92(6): 1387

(1997-11-10收稿)

(本文编辑 杨化兵)