

β1 肾上腺素受体 R389G 基因多态性与 POAG 患者眼压变化的关系

王莹,周文娟,张艳

作者单位:(617097)中国四川省攀枝花市,攀枝花学院附属医院
攀枝花市中西医结合医院眼科

作者简介:王莹,毕业于泸州医学院,本科,主治医师,研究方向:
白内障、青光眼。

通讯作者:王莹.604424435@qq.com

收稿日期:2017-12-07 修回日期:2018-04-10

Relationship between polymorphism of beta 1 adrenergic receptor R389G gene and intraocular pressure in patients with POAG

Ying Wang, Wen-Juan Zhou, Yan Zhang

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Panzhihua University; Integrated Chinese and Western Medicines Hospital of Panzhihua, Panzhihua 617097, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ying Wang. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Panzhihua University; Integrated Chinese and Western Medicines Hospital of Panzhihua, Panzhihua 617097, Sichuan Province, China. 604424435@qq.com

Received:2017-12-07 Accepted:2018-04-10

Abstract

• **AIM:** To investigate the relationship between adrenergic receptor (AR) R389G gene polymorphism and changes in intraocular pressure in patients with primary open angle glaucoma (POAG).

• **METHODS:** We selected 100 patients with newly diagnosed POAG from January 2015 to February 2017 in our hospital. The patient's intraocular pressure was measured at 6:00, 12:00, 18:00, and 24:00 daily and the mean value was calculated. Patients with mean intraocular pressure ≥ 30 mmHg were included in Group A (44 patients), patients with mean intraocular pressure < 30 mmHg were treated as Group B (56 patients). The clinical data of two groups of patients were compared, and multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the relationship between β1AR R389G gene polymorphism and changes in intraocular pressure in patients with POAG.

• **RESULTS:** The frequency of GG genotype in Group A (27.3%) was significantly higher than that in Group B (8.9%) ($P < 0.05$). The allele G frequency was significantly higher in Group A (40.9%) than in Group B (18.8%), with a statistically significant difference ($P < 0.05$). By multivariate Logistic regression analysis, increased systolic blood pressure and increased frequency of β1AR R389G allele were independent risk factors for

increased intraocular pressure in POAG patients ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** The β1AR R389G gene polymorphism is closely related to POAG and is an independent risk factor for increased intraocular pressure in patients with POAG.

• **KEYWORDS:** β1 adrenergic receptor; gene polymorphism; primary open angle glaucoma; intraocular pressure

Citation: Wang Y, Zhou WJ, Zhang Y. Relationship between polymorphism of beta 1 adrenergic receptor R389G gene and intraocular pressure in patients with POAG. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(5):866-868

摘要

目的:探讨 β1 肾上腺素受体(adrenergic receptor, AR) R389G 基因多态性与原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)患者眼压变化的关系。

方法:选取 2015-01/2017-02 我院初诊 POAG 患者 100 例,分别于每日 6:00、12:00、18:00、24:00 测量患者的眼压并计算均值。眼压均值 ≥ 30 mmHg 的患者作为 A 组(44 例),眼压均值 < 30 mmHg 的患者作为 B 组(56 例),对比两组患者的临床资料,并采用多因素 Logistic 回归分析法探讨 β1AR R389G 基因多态性与 POAG 患者眼压变化的关系。

结果:A 组患者的 GG 基因型频率(27.3%)与 B 组患者(8.9%)比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。A 组患者的等位基因 G 频率(40.9%)显著高于 B 组患者(18.8%),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。经多因素 Logistic 回归分析法分析,POAG 患者的收缩压增高、β1AR R389G 等位基因 G 频率增高是 POAG 患者眼压增高的独立危险因素($P < 0.05$)。

结论:β1AR R389G 基因多态性与 POAG 关系密切,是 POAG 患者眼压增高的独立危险因素。

关键词:β1 肾上腺素受体;基因多态性;原发性开角型青光眼;眼压

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.5.24

引用:王莹,周文娟,张艳. β1 肾上腺素受体 R389G 基因多态性与 POAG 患者眼压变化的关系. 国际眼科杂志 2018;18(5): 866-868

0 引言

我国 30 岁以上人群原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)发病率约为 0.59%,近年来呈升高趋势,但现阶段对于 POAG 的病因和发病机制研究较浅,其具体发病机制尚不明确^[1]。肾上腺素受体

表1 两组患者一般资料的比较

一般资料	A组(n=44)	B组(n=56)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	45.8±12.2	46.4±14.0	0.225	0.822
性别(例,%)			0.140	0.708
男	26(59.1)	31(55.4)		
女	18(40.9)	25(44.6)		
心率($\bar{x}\pm s$,次/min)	72.6±10.4	71.0±9.8	0.789	0.432
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	124.8±7.0	120.1±8.9	2.873	0.005
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	75.1±8.0	73.6±8.3	0.911	0.364
视野缺损($\bar{x}\pm s$,dB)	10.6±3.0	9.5±2.7	1.926	0.057
近视(例,%)			1.531	0.216
是	18(40.9)	17(30.4)		
否	26(59.1)	39(69.6)		
POAG家族史(例,%)			0.078	0.78
有	8(18.2)	9(16.1)		
无	36(81.8)	47(83.9)		

注:A组:眼压均值 ≥ 30 mmHg;B组:眼压均值 < 30 mmHg。

表2 两组患者的基因型和等位基因频率比较

组别	例数	基因型(例,%)			等位基因(频次,%)	
		CC	CG	GG	C	G
A组	44	20(45.5)	12(27.3)	12(27.3)	52(59.1)	36(40.9)
B组	56	40(71.4)	11(19.6)	5(8.9)	91(81.3)	21(18.8)
χ^2			8.272			11.875
P			0.016			0.001

注:A组:眼压均值 ≥ 30 mmHg;B组:眼压均值 < 30 mmHg。

(adrenergic receptor, AR)可参与昼夜眼压节律的形成,主要分布于人类小梁网和睫状体。动物实验发现,家兔颈上神经节切除可抑制夜间眼压的升高,对家兔使用噻吗洛尔(β -AR阻滞剂)未见夜间眼压降低,提示交感神经系统在房水动力学中发挥重要的调节作用^[2]。研究显示 β -AR阻滞剂的降眼压效果与 $\beta 1$ AR基因多态性具有密切关系, $\beta 1$ AR基因可影响 β -AR阻滞剂的临床疗效^[3],但目前国内对此研究较少。本研究深入探讨 $\beta 1$ AR R389G基因多态性与POAG患者眼压变化的关系,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 采用前瞻性研究方法,选取2015-01/2017-02我院初诊POAG患者100例100眼,根据眼压进行分组,眼压均值 ≥ 30 mmHg者纳入A组,眼压均值 < 30 mmHg者纳入B组。A组44例44眼,其中男26例26眼,女18例18眼;年龄24~67(平均45.8±12.2)岁;左眼23例23眼,右眼21例21眼;平均眼压34.2±3.0mmHg。B组56例56眼,其中男31例31眼,女25例25眼;年龄22~69(平均46.4±14.0)岁;左眼30例30眼,右眼26例26眼;平均眼压27.0±2.7mmHg。纳入标准^[4]:(1)年龄19~69岁;(2)POAG的诊断标准依据人民卫生出版社《眼科学》第八版中的标准;(3)眼压 ≥ 21 mmHg;(4)均为初诊患者;(5)矫正视力 ≥ 0.1 ;(6)临床资料完整。排除标准:(1)眼部肿瘤;(2)具有眼部外伤及手术史;(3)具有抗青光眼史;(4)合并其它影响患者血压、眼压及视野的疾病。两组患者的年龄、性别、心率、舒张压、视野缺损、POAG家族史等资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);A组患者的收缩压显著高于B组,差异有统计学意义($P<$

0.05),见表1。本研究经医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼压测定 所有患者分别于每日6:00、12:00、18:00、24:00使用Goldmann压平式眼压计测量眼压,连续测量3d,取4个时间点测量的平均值。

1.2.2 $\beta 1$ AR R389G基因多态性测定 取空腹静脉血5mL,酚-氯仿法提取DNA,依据GenBank基因序列,上游引物序列5'-TGCCCCGACCGCCTCTTCGTC-3',下游引物序列5'-GGCGTGGCCCCGACGACATC-3',引物由苏州泽科生物有限公司合成,使用PCR扩增仪(美国BD公司)扩增,反应条件为2min 94℃、15s 98℃、1min 68℃,共计35个循环。经琼脂糖电泳后回收目的基因片段,使用Applied Biosystems系统检测 $\beta 1$ AR的R389G基因序列^[5]。

统计学分析:采用SPSS16.0统计软件。计量资料采用均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用Logistic回归分析法,自变量筛选采用向前条件法。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基因型和等位基因频率比较 A组患者的GG基因型频率(27.3%)与B组患者(8.9%)比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。A组患者的等位基因G频率(40.9%)显著高于B组患者(18.8%),差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 $\beta 1$ AR R389G基因多态性与POAG眼压的关系 以患者的收缩压、 $\beta 1$ AR R389G等位基因作为自变量,眼压是否 ≥ 30 mmHg作为因变量,进行多因素Logistic回归分

表3 β1 肾上腺素受体 R389G 基因多态性与 POAG 眼压的关系

观察项目	B	S. E	Wals	P	OR	95% CI
收缩压	1.398	0.684	5.596	0.031	1.684	1.335 ~ 4.829
R389G 基因型 G	0.962	0.414	6.058	0.019	2.215	1.885 ~ 5.918
常数项	2.285	1.162	4.769	0.042	-	-

析发现,POAG 患者的收缩压增高、β1AR R389G 等位基因 G 频率增高是 POAG 患者眼压增高的独立危险因素 ($P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

POAG 发展到一定程度时,可出现轻度眼胀、视力疲劳和头痛,视力一般不受影响,但视野逐渐缩小,晚期视野缩小呈管状时,可带来行动不便,甚至夜盲,部分晚期患者可有视物模糊和虹视,因此 POAG 的早期诊断非常重要^[6]。多项研究发现,POAG 的高危因素较多,如年龄、种族、家族史等均与其发病关系密切;低危因素有偏头痛、血管痉挛、高血压、中风、低灌注压等;中危因素有糖尿病、近视等^[7]。本研究结果显示,两组患者的年龄、性别、心率、舒张压、视野缺损、POAG 家族史比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),但 A 组患者的收缩压显著高于 B 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),这与以往的研究结果一致^[8]。Jonas 等^[9]研究发现,基因对 POAG 的发病至关重要,从基因的多态性角度对 POAG 的发病机制进行深入研究具有较高的可行性。

研究表明,青光眼的进展程度和速度与眼压的控制密切相关,POAG 的治疗不仅需要消除眼压峰值和降低眼压,还需要最大限度地降低 24h 眼压波动^[10]。毛果芸香碱、局部用碳酸酐酶抑制剂、肾上腺素能受体激动剂等抗青光眼药物有效作用时间较短,如滴药间隔时间长,下次滴药时药效已基本消失,不能很好地控制夜间眼压,导致 24h 眼压波动幅度较大^[11]。对于正常人,这种眼压升高或许不会对视神经造成损害,但对于青光眼特别是中晚期青光眼患者,这种夜间眼压升高可能对视功能造成进一步损害^[12]。AR 参与昼夜眼压节律的形成。基因学研究发现,β1AR R389G 可表达于 Gs 和 AR 蛋白偶联的功能区域,主要分布于细胞质尾部第 7 跨膜区,对 AR 激动诱发的腺苷酸环化酶的活性发挥调控作用,当 AR 激动剂发挥作用后 C 基因型较 G 基因型反应性更强^[13-14]。分子生物学研究发现,β1AR 具有多个单核苷酸多态性基因位点,但其 1165 位点基因 C 可突变为 G,故而其编码 389 位氨基酸精氨酸 (Arg) 突变为甘氨酸 (Gly),进而诱发 POAG^[14]。李杨等^[15]发现 β-AR 阻滞剂的降眼压效果与 β1AR 基因多态性具有密切关系,β1AR 基因可影响 β-AR 阻滞剂的临床疗效。因而,本研究针对 β1AR R389G 基因多态性与 POAG 患者眼压变化的关系进行了深入探讨,旨在寻找治疗 POAG 的临床治疗有效方法。本研究结果显示,A 组患者的 GG 基因型频率 (27.3%) 与 B 组患者 (8.9%) 比较,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),A 组患者的等位基因 G 频率 (40.9%) 显著高于 B 组患者 (18.8%),差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),表明 β1AR R389G 基因多态性与 POAG 关系密切。同时,本研究以患者的收缩压、β1AR R389G 等位基因作为自变量,眼压是否 ≥ 30 mmHg 作为因

变量,经多因素 Logistic 回归法分析发现,POAG 患者的收缩压增高、β1AR R389G 等位基因 G 频率增高是 POAG 患者眼压增高的独立危险因素 ($P < 0.05$)。

综上所述,β1AR R389G 基因多态性与 POAG 关系密切,是 POAG 患者眼压增高的独立危险因素,临床治疗中可通过基因型检测进行个性化治疗以提高治疗效果。

参考文献

- 高延琳. β1 肾上腺素受体 R389G 基因多态性与原发性开角型青光眼患者眼压及眼灌注压的关系. 山东医药 2016;56(9):20-23
- 李奇蕊,袁越,林利,等. β1 肾上腺素受体基因多态性与流出道室性早搏相关性研究. 中国实用儿科杂志 2017;28(8):606-610
- 高延琳. 肾上腺素受体基因多态性与青光眼患者眼压的关系研究进展. 山东医药 2015;17(31):99-101
- 吴静,焦周阳,张静,等. 儿童超重/肥胖与 β3 肾上腺素受体基因 Trp64 Arg 多态性的关联 meta 分析. 中华内分泌代谢杂志 2016;18(2):121-124
- Agnifili L, Mastropasqua R, Frezzotti P, et al. Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor. Acta Ophthalmol 2015;93(1):14-21
- 王莉莉,张运,贺茂林. β2 肾上腺素能受体基因多态性对伴发其他自身免疫性疾病的重症肌无力预后的影响. 中华神经科杂志 2015;48(5):390-394
- Xu S, Jiao Q, Cheng Y, et al. Short-Term Reproducibility of Twenty-Four-Hour Intraocular Pressure Curves in Untreated Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. PloS One 2015;10(10):e0140206
- 许建新,李宏伟,杨春菊,等. 中国人群 β3 肾上腺素能受体基因 Trp64Arg 多态性与原发性高血压关联的荟萃分析. 中国现代医学杂志 2015;25(13):78-82
- Jonas JB, Wang NL, Wang YX, et al. Estimated trans-lamina cribrosa pressure difference versus intraocular pressure as biomarker for open-angle glaucoma. The Beijing Eye Study 2011. Acta Ophthalmol 2015;93(1):e7-e13
- 刘洁琳,张蓓,李梅,等. β3 肾上腺素能受体基因 Trp64Arg 多态性与肥胖和血脂水平的相关性. 中华医学杂志 2015;95(20):1558-1562
- Ma ST, Zhao W, Liu B, et al. Association between β1 adrenergic receptor gene Arg389Gly polymorphism and risk of heart failure: a meta-analysis. Genet Mol Res 2015;14(2):5922-5929
- 董玉,吕婷婷,徐文丽,等. 利用 SPR 检测 26 肽与 β1-肾上腺素受体自身抗体的相互作用. 首都医科大学学报 2016;37(6):736-739
- Santos KT, De Freitas RG, Manta FS, et al. Ser49Gly polymorphism in the β-adrenergic receptor 1 gene in a population sample from Rio de Janeiro state, Brazil, stratified by self-identified skin color and genetic ancestry. Mol Med Rep 2015;91(12):1591-1597
- 唐翔翎. 阻断 β1 肾上腺素受体可提高实验性脓毒性休克大鼠的心脏和血管功能. 中国病理生理杂志 2016;29(1):82
- 李杨,王丽,刘慧荣. β1-肾上腺素受体自身抗体诱导的自噬和凋亡之间关系的研究. 中国病理生理杂志 2015;19(10):1789