



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.08.006

[www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/201408790.pdf](http://www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/201408790.pdf)

## 儿茶酚-O-甲基转移酶基因Val 108/158 Met多态性与原发性高血压的相关性

周环<sup>1</sup>, 杨锡恒<sup>2</sup>, 刘昭前<sup>3</sup>, 杨天伦<sup>1</sup>

(1. 中南大学湘雅医院心内科, 长沙 410008; 2. 桂林医学院附属医院心内科, 广西 桂林 541001;

3. 中南大学临床药理研究所, 长沙 410008)

[摘要]目的: 研究儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)基因Val 108/158 Met多态性与原发性高血压的相关性。方法: 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)方法, 检测原发性高血压患者(高血压组,  $n=215$ )及正常健康人群(对照组,  $n=227$ )COMT基因Val 108/158 Met多态性的分布频率。结果: 1)COMT基因Val/Val, Val/Met和Met/Met三种基因型分布频率, 以及Val和Met等位基因分布频率, 在高血压组和对照组之间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。2)以性别分层后, 3种基因型男女分布频率以及Val和Met等位基因男女分布频率在高血压组和对照组之间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。3)对高血压患者进行危险分层后, 危险分层不同的高血压患者各基因型频率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。4)Logistic回归分析显示体质量指数、血糖、低密度脂蛋白增高和高血压家族史是原发性高血压的危险因素, 而基因型与高血压病的发生无关。结论: COMT基因Val 108/158 Met多态性可能与原发性高血压的遗传易感性无关。

[关键词] 高血压; 儿茶酚-O-甲基转移酶; 基因; 多态性; 儿茶酚胺

## Association of catechol-O-methyltransferase Val 108/158 Met polymorphism with essential hypertension

ZHOU Huan<sup>1</sup>, YANG Xiheng<sup>2</sup>, LIU Zhaoqian<sup>3</sup>, YANG Tianlun<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008;

2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin Guangxi 541001;

3. Institute of Clinical Pharmacology, Central South University, Changsha 410008, China)

### ABSTRACT

**Objective:** To explore the association of catechol-O-methyltransferase (COMT) Val 108/158 Met polymorphism with essential hypertension in Chinese population.

**Methods:** COMT Val 108/158 Met polymorphism was detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) in a case-control study, including 215 hypertensive patients (hypertensive group,  $n=215$ ) and 227 controls (control group,  $n=227$ ).

收稿日期(Date of reception): 2013-10-30

作者简介(Biography): 周环, 硕士, 主管技师, 主要从事高血压病的基础研究。

通信作者(Corresponding author): 杨天伦, Email: tianlun@163.com

**Results:** 1) There was no significant difference in the frequency distribution of genotypic (Val/Val, Val/Met, and Met/Met) and the allelic of COMT gene Val 108/158 Met polymorphism between the 2 groups ( $P>0.05$ ). 2) After gender stratification, there was no significant difference in the genotypic and allelic frequency distribution in men or women between the 2 groups ( $P>0.05$ ). 3) After risk stratification of hypertension, there was no significant difference in the genotypic and allelic frequency distribution between the low risk, middle risk, high risk and very high risk grades ( $P>0.05$ ). 4) Raised body mass index, blood glucose and low-density lipoprotein, and hypertension family history were risk factors for hypertension by logistic regression analysis, while genotype had no effect on the occurrence of hypertension.

**Conclusion:** No relationship between COMT Val 108/158 Met polymorphism and essential hypertension has been found.

**KEY WORDS** hypertension; catechol-O-methyltransferase; gene; polymorphism; catecholamine

原发性高血压(essential hypertension, EH)是遗传和环境共同作用的结果, 其中交感神经系统活性增强是其发生、发展的重要机制之一。目前, 交感神经系统多个基因(如 $\alpha$ 受体、 $\beta$ 受体等)的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与高血压病的关系引起了广泛的关注, 有学者<sup>[1]</sup>认为这些SNPs有可能会影响交感神经系统的活性, 进而增加或降低高血压发生的危险。

儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)是交感神经系统重要物质儿茶酚胺(catecholamine, CA)(包括肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺等)代谢过程中的限速酶, 它能在镁离子存在的条件下将S-腺苷蛋氨酸提供的甲基转移到儿茶酚胺苯环的3位氧上, 使后者成为3-甲氧基4-羟基衍生物, 从而降解。COMT是一种细胞内酶, 主要集中在大脑皮质、肝、肾等部位, 它分两种亚型, 膜结合型COMT(membrane-bound COMT, MB-COMT)和游离型COMT(soluble COMT, S-COMT)<sup>[2]</sup>。动物研究<sup>[3]</sup>显示: 自发性高血压大鼠脑内的MB-COMT活性比S-COMT低2~5倍, 但亲和力是S-COMT的20~50倍, 说明MB-COMT在脑内可能发挥更为重要的作用; 而在肝、肾等器官中, MB-COMT活性比S-COMT低15~25倍, 说明S-COMT主要在外周发挥作用。COMT活性主要由遗传因素所决定。COMT基因的外显子4上存在一个G>A的突变, 使其编码的MB-COMT和S-COMT中的108和158位氨基酸由缬氨酸(Val)变为蛋氨酸(Met), 而研究显示Met/Met等位基因酶的活性比Val/Val低3~4倍<sup>[4-5]</sup>。由于COMT基因多态性与酶的活性有关, 且COMT是儿茶酚胺的主要代谢酶, 因此认为COMT基因

突变可能导致酶活性下降、儿茶酚胺灭活减少, 可能会增加发生高血压病的危险。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

原发性高血压患者组215例为2007年4月至2009年1月来自湘雅医院门诊和湘雅三医院体检中心患者, 男性116人, 女性99人, 年龄( $47.00 \pm 9.98$ )岁。高血压诊断标准参照1999年世界卫生组织和国际高血压学会(WHO/ISH)标准, 即收缩压 $\geq 140$  mmHg, 或/和舒张压 $\geq 90$  mmHg。根据病史、临床表现、体格检查、心电图、心脏彩超等确定诊断, 排除临床诊断存在继发性高血压、冠心病、糖尿病、脑卒中、严重肝肾疾病或甲状腺疾病以及恶性肿瘤对象。对照组受试者为227例, 选自2007年4月至2008年4月湘雅三医院体检中心的随机健康个体, 其中男性116人, 女性111人, 年龄( $45.50 \pm 8.04$ )岁, 根据一般资料及体检结果排除肝、肾、内分泌和心脑血管疾病。所有受试者均为中国湖南汉族居民, 年龄 $>18$ 岁, 无近亲属关系。

### 1.2 方法

抽取每位受试者的肘静脉血5 mL, 用苯酚-氯仿萃取法提取DNA, 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)技术对COMT Val 108/158 Met进行基因型分析。COMT的正向引物序列为5'-GGATGGTGGATTTCGCTCGC-3'(第18个碱基C为引入的酶切位点), 反向引物序列为5'-CTGGTGGGAGGACAAAGTGC-3'。PCR反

应的20  $\mu\text{L}$ 体系为: ddH<sub>2</sub>O 6.8  $\mu\text{L}$ , 2 $\times$ GC缓冲液10  $\mu\text{L}$ , dNTP 1  $\mu\text{L}$ , 正向和反向引物混合物1  $\mu\text{L}$ (浓度均为10  $\mu\text{mol/L}$ , 各0.5  $\mu\text{L}$ , 95  $^{\circ}\text{C}$  预热5 min), Taq酶0.2  $\mu\text{L}$ (5 U/ $\mu\text{L}$ ), DNA模板1  $\mu\text{L}$ 。反应条件为: 94  $^{\circ}\text{C}$  变性5 min后, 94  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 57  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 72  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 35个循环后, 最后72  $^{\circ}\text{C}$  延伸10 min。用限制性内切酶Bsh1236I对117 bp的PCR扩增产物进行酶切(37  $^{\circ}\text{C}$  水浴消化6 h), 最后用4%琼脂糖凝胶电泳观察酶切产物。

### 1.3 统计学处理

运用SPSS13.0软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 用独立样本 $t$ 检验和单因素方差分析比较其差异的显著水平。计数资料以频数和构成比表示, 用 $\chi^2$ 检验对各组间差异进行比较。对其他因素调整后的基因型与高血压的关系进一步采用Logistic回归分析。Hardy-Weinberg检验采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 高血压组与对照组COMT基因型频率和等位基因频率的比较

COMT三种基因型的酶切产物电泳图见图1。结果显示原发性高血压患者A等位基因频率为27.9%, 与健康对照组的差异无统计学意义( $P>0.05$ ); GG与AA+AG基因型在高血压组和健康对照组间差异也无统计学意义( $P>0.05$ ), 结果见表1。

### 2.2 性别分层后高血压组与对照组COMT基因型频率和等位基因频率的比较

考虑到性别可能是影响原发性高血压和基因分型关系的一个混杂因素, 将研究对象按照男女性别分层后进行分析, 研究发现分层后性别无论男女, 原发性高血压患者A等位基因频率与健康对照组的差异无统计学意义( $P>0.05$ ); GG与GA+AA基因型在高血压组和健康对照组之间差异也无统计学意义( $P>0.05$ ), 结果见表2。

表1 高血压组和对照组基因型及等位基因频率的比较/[例(%)]

Table 1 Comparison of genotype and allele frequencies in hypertension group and control group/[No(%)]

组别	基因型			等位基因频率	
	GG	GA	AA	G	A
高血压组	115(53.5)	80(37.2)	20(9.3)	310(72.1)	120(27.9)
正常对照组	129(56.8)	75(33.0)	23(10.2)	333(73.3)	121(26.7)

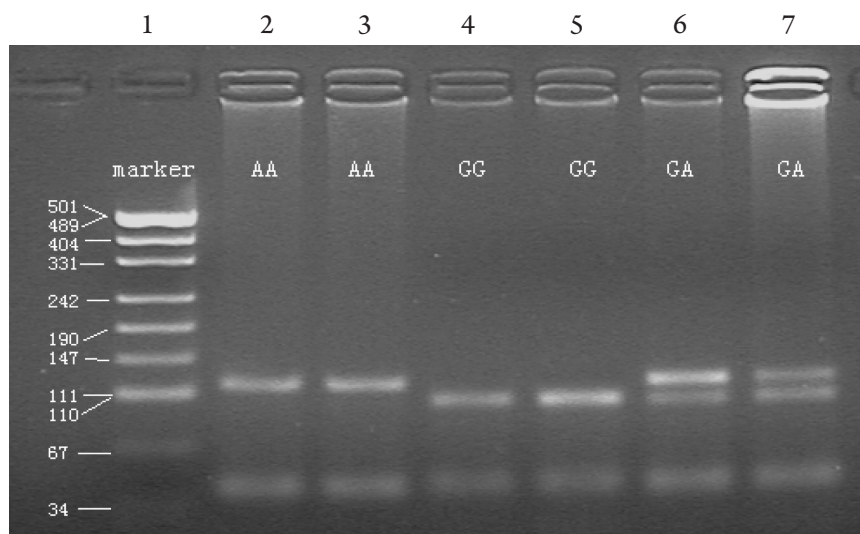


图1 三种基因型的酶切产物电泳图

Figure 1 Three genotypes of the DNA fragments electrophoresis

1: Marker: pUC19 DNA/MspI(HpaII) marker; 2, 3: Homozygous mutant genotype (AA, 117 bp); 4, 5: Wild genotype (GG, 98 bp); 6, 7: Heterozygous mutant genotype (GA, 117 and 98 bp)

表 2 性别分层后高血压组和对照组基因型及等位基因频率的比较 [例 (%)]

Table 2 Comparison of genotype and allele frequencies in the hypertension group and the control group after gender stratification [No(%)]

性别	组别	基因型			等位基因频率	
		GG	GA	AA	G	A
男	高血压组	59(50.9)	46(39.7)	11(9.5)	164(70.7)	68(29.3)
	对照组	66(56.9)	43(37.1)	7(6.0)	175(75.4)	57(24.6)
女	高血压组	56(56.6)	34(34.3)	9(9.1)	146(73.7)	52(26.3)
	对照组	63(56.8)	32(28.8)	16(14.4)	158(71.2)	64(28.8)

### 2.3 不同危险程度的高血压患者COMT基因型频率的比较

以高血压分级、合并的危险因素、靶器官损害、糖尿病和并存的临床情况等对215名高血压患者进行危险分层后,使用非参数检验比较各基因型的分布频率,结果发现不同高血压危险分级患者的基因型频率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),结果见表3。

### 2.4 原发性高血压相关的logistic回归分析

以受试对象是否为原发性高血压患者为因变

量,以受试对象的性别、年龄分组、体质量、体质量指数、腰围、腰臀比、血糖、血脂、肌酐、尿酸、烟酒史、高血压家族史和基因型为自变量,采用多因素Logistic逐步回归进行分析,研究显示:体质量指数、血糖、低密度脂蛋白的增高及高血压家族史是原发性高血压的危险因素;而饮酒是原发性高血压的保护因素,基因型与高血压病的发生无明显相关( $P=0.583$ ),OR(95%CI)为0.853(0.483~1.505),结果见表4。

表 3 不同高血压危险分层患者基因型频率比较 [例 (%)]

Table 3 Comparison of genotype in hypertension patients with different risk stratification [No(%)]

高血压危险分级	基因型			$\chi^2$	P
	GG	GA	AA		
极高危	81(53.3)	56(36.8)	15(9.9)	0.243	0.885
高危	16(44.5)	17(47.2)	3(8.3)		
中危	13(68.4)	5(26.3)	1(5.3)		
低危	5(62.5)	2(25.0)	1(12.5)		

表 4 与原发性高血压有关的 logistic 回归结果

Table 4 Logistic regression of essential hypertension

变量	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR(95%CI)
常数项	-16.816	2.458	46.796	0.000	0.000
体质量指数	0.342	0.069	24.495	0.000	1.407(1.229~1.611)
血糖	2.353	0.322	53.296	0.000	10.520(5.593~19.789)
低密度脂蛋白	0.730	0.340	4.606	0.032	2.075(1.065~4.042)
饮酒史	-2.246	0.334	45.100	0.000	0.106(0.055~0.204)
高血压家族史	0.822	0.272	9.157	0.002	2.275(1.336~3.875)
基因型	-0.159	0.290	0.301	0.583	0.853(0.483~1.505)

B: 偏回归系数; SE: 偏回归系数的标准误。

## 3 讨论

原发性高血压是一遗传和环境共同作用产生的疾病,血压升高不仅带来心、脑、肾等靶器官损害,而且与卒中、冠心病心肌梗死等心血管事件密切相关。流行病学调查结果<sup>[6]</sup>表明:中国人

群中高血压病引起的死亡位居各种可预防的风险因素之首。众所周知,交感活性增强是其发生发展的重要机制之一。高血压患者体内儿茶酚胺水平明显高于正常,其强烈的缩血管作用是引起患者血压升高的原因之一。COMT是具有生物活性或毒性的儿茶酚胺代谢过程中的限速酶,能使之



甲基化降解。已有动物实验<sup>[3,7-9]</sup>证实: 这些部位的COMT表达及活性改变均可导致血中儿茶酚胺水平的变化, 从而影响血压, 并与高血压相关。

COMT基因在人群中较多的变异, 目前dbSNP数据库中记录的SNP多态位点有数百个。COMT Val108/158Met(rs4680)是位于外显子4上的一个常见SNP, 可使其编码的MB-COMT和S-COMT中的108和158位氨基酸由Val变为Met, 从而使酶的活性下降3~4倍。COMT Val108/158Met在不同种族和人群中的分布频率存在差异, 即在欧洲人中该位点突变率为37%~55%; 在非裔美国人中约为32%; 而在中国其突变率稍微低些, 为23%~29%。另一个研究较多的SNP是rs4818, 该突变虽不影响氨基酸序列, 但有文献<sup>[10]</sup>报道由rs4818位点多态性组成单倍型能引起mRNA的不稳定性, 从而改变产物酶的活性。关于COMT其他SNP研究鲜有报道。目前, 国内外学者多对COMT Val108/158Met与一些神经精神疾病(如帕金森病、精神分裂症、抑郁症)和妇科肿瘤(如乳腺癌、卵巢癌)进行相关性研究, 但与心血管疾病的相关性研究很少, 仅见数篇与原发高血压的相关性报道, 结果也不尽相同, 暂无在中国汉族人群中的研究报道。Htun等<sup>[11]</sup>研究发现: COMT Val108/158Met多态性与血压水平和高血压患病率相关, Met/Met携带者与Met/Val及Val/Val携带者相比, 血压水平和高血压患病率均较高。Happonen等<sup>[12-13]</sup>分别研究发现, 男性Met/Met个体有较高的收缩压。Stewart等<sup>[14]</sup>研究发现, Met/Met和酗酒导致的血压升高显著相关。同时Roten等<sup>[15]</sup>发现, 低活性的COMT和复发性先兆子痫相关。但Hagen等<sup>[16]</sup>对2 966名非糖尿病个体的研究却发现, 高活性的COMT(Val/Val基因型)和高血压相关, 年龄40~49岁及大于80岁的人群收缩压 $\geq 140$  mm Hg者携带Val/Val频率较高。而Yoshihiro等<sup>[1]</sup>对1 318名日本人(含42.4%的高血压患者)COMT基因测序发现, COMT基因Val108/158Met多态性与高血压没有相关性。

本次研究显示: COMT基因Val/Val、Val/Met和Met/Met三种基因型频率, 以及Val和Met等位基因频率在高血压组和对照组之间的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。这表明COMT Val108/158Met多态性与高血压病的发生无相关性, 基因突变并没有增加人群的高血压发病风险。究其原因, 可能与以下因素有关: 1)高血压是一多因素疾病, 多个基因对高血压的发生发展产生影响。研究发现COMT、血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)、血管紧张素转换酶(angiotensin-converting

enzyme, ACE)、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、 $\beta_2$ 肾上腺素能受体( $\beta_2$  adrenergic receptor,  $\beta_2$  AR)、钙蛋白酶抑制蛋白(calpastatin, CAST)、促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)等均是高血压的候选基因, 其中还存在多个多态现象。可能COMT该突变与高血压的关系不十分密切, 它或许能够引起交感活性增强, 但不足以导致高血压的发生。2)尽管本次研究没有发现COMT基因多态与高血压的相关性, 但仍不能完全排除COMT与高血压的相关性。由于血压受神经、体液等多种机制调节, COMT活性下降所致的升压作用很可能被其他血压调节机制(包括其它基因突变)所代偿抵消, 所以未能发现两组之间的差别。Jordan等<sup>[17]</sup>研究发现在压力反射受损的个体, COMT抑制剂恩他卡朋能引起一定的剂量依赖的升压作用, 但恩他卡朋对正常人的血压没有影响, 这正说明血压受到多种机制调节。3)儿茶酚胺的合成、释放、灭活等各个代谢过程均可影响血压, 三个过程可相互影响, 灭活只是其中的一个步骤。另外, 在儿茶酚胺代谢过程中还存在很多其他的系, 这些酶有可能与COMT产生相互作用, 共同影响血压水平<sup>[18-19]</sup>。

某些研究发现某些基因多态性与疾病易感性的关系存在性别差异, 并将其归因于男女的雌激素水平不同。COMT能够降解在结构上与儿茶酚胺类似的儿茶酚雌激素, 且COMT基因突变引起的酶活性下降能使儿茶酚雌激素水平明显增高<sup>[20-21]</sup>。既往研究发现雌激素是独立的心血管保护因素, 给予外源性的雌激素能降低围绝经期高血压、冠心病的发病风险<sup>[22]</sup>。本研究按性别分层后分析发现: 无论男女, 三种基因型频率和Val和Met等位基因频率在高血压组和对照组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。推测其原因可能是雌激素水平升高带来的保护作用被同样升高的儿茶酚胺的作用所抵消, 或COMT突变导致的雌激素水平升高不能进一步在原有雌激素水平上发挥心血管保护作用。

以高血压分级、合并的危险因素、靶器官损害、有否并存糖尿病等临床情况对215名高血压患者进行危险分层后, 比较各基因型的分布频率, 结果显示其差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 表明COMT Val108/158Met多态性与高血压的不同危险程度可能无相关性。考虑高血压是一多因素疾病, 多个基因和多种环境因素均对其造成影响, 可能单纯某个基因突变并不能导致高血压病的发生, 而且各基因、各突变位点的基因型频率和等

位基因频率在不同种族、群体、个体间也存在差异。另外,在高血压前期,COMT可能引起体内交感激活、儿茶酚胺水平增高,对血压升高产生一定的影响,随着疾病的进展,COMT的作用可能就不那么显著了,取而代之的是其他一些心血管危险因素<sup>[23]</sup>,故COMT不会加重高血压患者的心血管危险。

多因素Logistic回归分析显示:体质量指数、血糖、低密度脂蛋白的增高以及高血压家族史是原发性高血压的危险因素;而饮酒是原发性高血压的保护因素,这与各种指南公认结果的基本相似<sup>[24]</sup>。基因型未进入模型,说明在校正了其他混杂因素后,COMT基因Val108/158Met多态性仍与原发性高血压无关。

虽然本次研究提示COMT Val108/158Met多态性与高血压病的发生及危险程度无相关性,但不能说明COMT基因与高血压病的遗传易感性绝对无关。COMT在心血管疾病(尤其是高血压病)发生、发展中的作用的研究才刚刚起步,虽然目前的相关性证据不足,但从机制上推测其基因突变导致酶活性下降、儿茶酚胺灭活减少可能是某些高血压发病的重要原因。目前研究还不够充分,应该进行更大样本、更多人群的基因分析,同时严格控制混杂因素。COMT基因与高血压病的关系尚待进一步证实。

## 参考文献

1. Yoshihiro K, Tomoike H, Tanaka C, et al. Association of sixty-one non-synonymous polymorphisms in forty-one hypertension candidate genes with blood pressure variation and hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2006, 29(8): 611-619.
2. Guldberg HC, Marsden CA. Catechol-O-methyl transferase: pharmacological aspects and physiological role[J]. *Pharmacol Rev*, 1975, 27(2): 135-206.
3. Masuda M, Tsunoda M, Imai K. Low catechol-O-methyltransferase activity in the brain and blood pressure regulation[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(2): 202-205.
4. Tenhunen J, Salminen M, Lundström K, et al. Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters[J]. *Eur J Biochem*, 1994, 223(3): 1049-1059.
5. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, et al. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme[J]. *Biochemistry*, 1995, 34(13): 4202-4210.
6. He J, Gu D, Wu X, et al. Major causes of death among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(11): 1124-1134.
7. Hernandez M, Hernandez I, Rodriguez F, et al. Endothelial dysfunction in gestational hypertension induced by catechol-O-methyltransferase inhibition[J]. *Exp Physiol*, 2013, 98(3): 856-866.
8. Ooshima K, Ozaki S, Tabuchi M, et al. Decreased expression of catechol-O-methyltransferase in the renal cortex of malignant spontaneously hypertensive rats[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2009, 219(4): 331-336.
9. Tsunoda M, Tenhunen J, Tilgmann C, et al. Reduced membrane-bound catechol-O-methyltransferase in the liver of spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertens Res*, 2003, 26(11): 923-927.
10. Nackley AG, Shabalina SA, Tchivileva IE, et al. Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure[J]. *Science*, 2006, 314(5807): 1930-1933.
11. Htun NC, Miyaki K, Song Y, et al. Association of the catechol-O-methyl transferase gene Val158Met polymorphism with blood pressure and prevalence of hypertension: interaction with dietary energy intake[J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(9): 1022-1026.
12. Happonen P, Voutilainen S, Tuomainen TP, et al. Catechol-o-methyltransferase gene polymorphism modifies the effect of coffee intake on incidence of acute coronary events[J]. *PloS One*, 2006, 1: e117.
13. Annerbrink K. Catechol O-methyltransferase val158-met polymorphism is associated with abdominal obesity and blood pressure in men[J]. *Metabolism*, 2008, 57(5): 708-711.
14. Stewart SH, Oroszi G, Randall PK, et al. COMT genotype influences the effect of alcohol on blood pressure: results from the COMBINE study[J]. *Am J Hypertens*, 2009, 22(1): 87-91.
15. Roten LT, Fenstad MH, Forsmo S, et al. A low COMT activity haplotype is associated with recurrent preeclampsia in a Norwegian population cohort (HUNT2)[J]. *Mol Hum Reprod*, 2011, 17(7): 439-446.
16. Hagen K, Pettersen E, Stovner LJ, et al. High systolic blood pressure is associated with Val/Val genotype in the catechol-o-methyltransferase gene. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) [J]. *Am J Hypertens*, 2007, 20(1): 21-26.
17. Jordan J, Lipp A, Tank J, et al. Catechol-o-methyltransferase and blood pressure in humans[J]. *Circulation*, 2002, 106(4): 460-465.
18. Zeng C, Zhang M, Asico LD, et al. The dopaminergic system in hypertension[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2007, 112(12): 583-597.
19. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine

- metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine[J]. *Pharmacol Rev*, 2004, 56(3): 331-349.
20. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(24): 1916-1923.
21. Dawling S, Roodi N, Mernaugh RL, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT)-mediated metabolism of catechol estrogens: comparison of wild-type and variant COMT isoforms[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(18): 6716-6722.
22. Teede HJ. Sex hormones and the cardiovascular system: effects on arterial function in women[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34(7): 672-676.
23. Bing OH, Conrad CH, Boluyt MO, et al. Studies of prevention, treatment and mechanisms of heart failure in the aging spontaneously hypertensive rat[J]. *Heart Fail Rev*, 2002, 7(1): 71-88.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report[J]. *JAMA*, 2003, 289(19): 2560-2572.

(本文编辑 傅希文)

本文引用: 周环, 杨锡恒, 刘昭前, 杨天伦. 儿茶酚-O-甲基转移酶基因 Val 108/158 Met 多态性与原发性高血压的相关性[J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(8): 790-796. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.08.006

**Cite this article as:** ZHOU Huan, YANG Xiheng, LIU Zhaoqian, YANG Tianlun. Association of catechol-O-methyltransferase Val 108/158 Met polymorphism with essential hypertension[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2014, 39(8): 790-796. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.08.006

## 关于关闭 <http://xbyx.xysm.net> 域名的启事

因中南大学湘雅医学院 [www.xysm.net](http://www.xysm.net) 域名已关闭,《中南大学学报(医学版)》原域名 <http://xbyx.xysm.net> 已经停止解析。敬请通过 [www.csumed.com](http://www.csumed.com) 或 [www.csumed.org](http://www.csumed.org) 访问本刊,对给您带来的不便深表歉意。

《中南大学学报(医学版)》编辑部