中华高血压杂志（中英文）
CHINESE JOURNAL OF HYPERTENSION
ISSN 1673-7245
CN 11-5540/R
主管：国家疾病预防控制局
主办：中华预防医学会
福建医科大学

蒙古族人群中丝氨酸苏氨酸激酶39（*STK39*）基因多态性与环境因素交互作用对原发性高血压的影响

田英杰，苏日娜，赵兴胜

在线阅读 View online: https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0304

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

饮酒和乙醛脱氢酶2基因rs671多态性对高血压的影响

中华高血压杂志. 2023, 31(6): 561-567 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.06.008

原发性高血压患者上皮钠通道1 γ 亚单位（*SCNN1G*）基因多态性与尿钠排泄及血压之间的关系

中华高血压杂志. 2025, 33(10): 966-973 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0011

三酰甘油-葡萄糖乘积指数与肥胖对蒙古族高血压患病的交互作用

中华高血压杂志. 2023, 31(1): 78-84 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.01.015

贵州汉族、苗族和布依族原发性高血压与载脂蛋白E基因单核苷酸多态性的关系

中华高血压杂志. 2023, 31(3): 247-256 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.03.010

福建省高血压人群7个高血压药物相关基因的多态性

中华高血压杂志. 2023, 31(9): 849-855 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.09.009

基于全基因组重测序技术筛查通道侗族原发性高血压易感基因

中华高血压杂志. 2024, 32(2): 153-163 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.02.010

关注微信公众号，获得更多资讯信息

• 临床经验交流 •

蒙古族人群中丝氨酸苏氨酸激酶 39(*STK39*)基因多态性与环境因素交互作用对原发性高血压的影响

田英杰[1]，苏日娜[2]，赵兴胜[2]

1. 内蒙古自治区人民医院公共卫生部院感管理科，内蒙古 呼和浩特 010010；
2. 内蒙古自治区人民医院心血管内科

摘要：目的 探讨丝氨酸苏氨酸激酶 39(*STK39*)基因变异(rs35929607、rs3754777、rs6749447、rs4977950)与原发性高血压的关联，以及这些基因变异与环境因素在内蒙古人群中的交互作用。**方法** 本研究为人群病例对照研究，在 2019—2020 年纳入 219 例蒙古族高血压患者和 161 名正常血压对照者。对 4 个 *STK39* 单核苷酸多态性(SNP)进行基因分型，并通过广义多因素降维法(GMDR)评估 SNP 与生活方式(吸烟、饮酒、饮茶、盐摄入)的交互作用。**结果** 与正常血压对照比较，高血压患者表现出更高的体重指数[(26.45±4.18)比(23.62±3.49)kg/m^2，t = 6.968，P＜0.001]、高尿酸血症(19.2% 比 10.6%，χ^2 = 5.256，P = 0.022)、甘油三酯[1.57(1.18, 2.06) 比 1.14(0.86, 1.65)mmol/L，Z = 5.210，P＜0.001]以及饮茶比例(64.4% 比 54.0%，χ^2 = 4.139，P = 0.045)。未发现 *STK39* 基因多态性与高血压之间存在统计学关联(均 P＞0.05)。在交互作用分析中，GMDR 模型初筛提示 *STK39* 多态性与饮茶可能存在交互信号，但经 logistic 回归验证，在校正混杂因素后，未发现 *STK39* 多态性与饮茶行为的交互作用具有统计学意义。**结论** 在蒙古族人群中，高血压发病可能与肥胖、血脂异常等因素相关，而与 *STK39* 基因多态性的相关性无统计学意义。

关键词： 丝氨酸苏氨酸激酶 39； 高血压； 蒙古族； 基因-环境交互作用； 饮茶

Gene-environment interactions between serine threonine kinase 39 (*STK39*) polymorphisms and environmental factors on essential hypertension of Mongolians

TIAN Yingjie[1]， SU Rina[2]， ZHAO Xingsheng[2]

1. Department of Healthcare-Acquired Infection Management, Public Health Department, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010010, China; 2. Department of Cardiology, Inner Mongolia People's Hospital

Abstract: Objective To examine the association between serine threonine kinase 39 (*STK39*) variants (rs35929607, rs3754777, rs6749447, rs4977950) and hypertension as well as their interactions with environmental factors in Mongolians. **Methods** A population-based case-control study was conducted from 2019 to 2020, enrolling 219 hypertensive and 161 normotensive Mongolian adults. Four *STK39* tagging single nucleotide polymorphism (SNP) were genotyped by SNaPshot assay; gene-lifestyle (smoking, alcohol, tea, dietary salt) interactions were analysed with generalized multifactor dimensionality reduction (GMDR). **Results** Compared with normotensive individuals, patients with hypertension exhibited a significantly higher body mass index (BMI) ([26.45±4.18] *vs* [23.62±3.49] kg/m^2, t = 6.968, P＜0.001), higher prevalence of hyperuricemia (19.2% *vs* 10.6%, χ^2 = 5.256, P = 0.022), elevated triglyceride levels (1.57 [1.18, 2.06] *vs* 1.14 [0.86, 1.65] mmol/L, Z = 5.210, P＜0.001), and higher rate of tea consumption (64.4% *vs* 54.0%, χ^2 = 4.139, P = 0.045). No statistically significant association was found between *STK39* polymorphisms and hypertension (all P＞0.05). In interaction analyses, the GMDR model suggested a potential interaction signal between *STK39* polymorphisms and tea consumption. However, logistic regression validation revealed no statistically significant interaction between *STK39*

doi: 10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0304

基金项目(Fund programs)： 内蒙古自然科学基金(2024QN08076)；内蒙古人民医院公立医院科研联合基金(2023GLLH0058)

通信作者(Corresponding author)： 赵兴胜(ZHAO Xingsheng)

polymorphisms and tea-drinking behavior after adjustment for confounders. **Conclusion** Among the Mongolian population, hypertension onset is more prominently associated with obesity and dyslipidemia, while not associated with *STK39* gene.

Keywords: serine threonine kinase 39; hypertension; Mongolian; gene-environment interaction; tea consumption

高血压经成为全球性流行病，对慢性病的预防和控制策略产生了深远影响。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报道，2019 年全球约有 13 亿人患有高血压。低收入国家(34%)与高收入国家(32%)之间的患病率差距已显著缩小，这表明高血压的疾病负担正在向发展中国家转移[1]。中国是这一趋势的典型代表：2004—2019 年，全国高血压患病率从 20.8% 上升至 27.0%，影响了 2.56 亿人，每年的医疗费用超过 3 000 亿美元[1-2]。在中国，内蒙古的蒙古族人群高血压患病率高达 44.7%，显著高于汉族人群的 27.0%[3-4]。

丝氨酸苏氨酸激酶 39(serine threonine kinase 39, *STK39*)基因编码富含丝氨酸/苏氨酸及脯氨酸的 Ste20/SPS1 相关脯氨酸/丙氨酸富集激酶(Ste20/SPS1-related proline/alanine-rich kinase, SPAK)，该激酶是 WNK 信号通路的核心下游效应子，主要通过磷酸化并激活肾脏远曲小管的钠氯共转运体，从而增加肾脏对钠的重吸收，导致血压升高[5]。全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)已将 *STK39* 鉴定为高血压易感性位点：内含子变异 rs3754777(在比利时队列中 *OR*=5.90)[6] 和 rs6749447(在芬兰人群中 *OR*=1.50)[7] 显示出人群特异性效应。此外，rs35929607 在女性中表现出统计学关联(*OR*=1.15)[8]。rs4977950 是通过 GWAS 鉴定出的一个显著的血压相关位点，位于 *STK39* 下游约 900 kb 的增强子区域。然而，在非洲[9-10]，韩国[11] 和中国藏族[12] 人群中未能复制这些关联，突显出 *STK39* 基因显著的遗传异质性。即使在汉族人群中，也存在地理分化：在东北人群中观察到多个位点的协同效应[13]，而在南方人群中关联则为男性特异性[14-15]。这些差异突显了基因-环境交互作用的复杂性。

因上述单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点在多个人群/种族结论不统一，本研究探讨 *STK39* 基因多态性(rs3754777、rs6749447、rs35929607、rs4977950)及其与环境因素的交互作用在蒙古族人群中的作用。蒙古族人群具有三个独特的研究优势：(1)极高的高血压患病率(＞44.7%)；(2)独特的遗传结构，由适应游牧生活的自然选择塑造[16]；(3)在该民族群体中，*STK39*-环境交互作用的数据完全缺失。通过整合蒙古族特异性流行病学数据、SNP 分型和生化分析，本研究旨在探讨两个基本问题：(1)*STK39* 基因多态性是否与蒙古族人群的高血压风险相关？(2)*STK39* 基因变异与环境因素之间存在哪些交互作用？研究发现将推进这一高危群体的精准预防策略。

1　对象与方法

1.1　研究对象　本研究依托前期的横断面研究[17]。2019 年采用方便抽样结合整群抽样的方法，选取内蒙古部分地区(兴安盟白音胡硕巴音马哈温都尔、通辽市奈曼旗百家村、宝乐村、胜利村、三号村、六号村、乌干沙日村、新发村、旗王府、呼和浩特市成吉思汗社区)三代内未与其他民族通婚的蒙古族和汉族居民作为研究对象。获研究对象知情同意后，由经严格培训的调查人员统一发放问卷并进行问卷调查。在此基础上，进一步开展蒙古族居民遗传易感性病例-对照研究，研究对象为居住于内蒙古特定区域、三代以内无跨民族通婚记录的蒙古族居民。高血压诊断标准：收缩压≥140 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)和/或舒张压≥90 mmHg，或目前正在使用降压药[18]。根据是否患有高血压，将研究对象分组分为病例组和对照组。所有参与者均签署书面知情同意书，研究方案经内蒙古人民医院伦理委员会批准(批号：SC-07/01KT2024162)，并且严格遵循赫尔辛基宣言原则，确保数据匿名化处理。

纳入标准：(1)三代以内无跨民族通婚的蒙古族居民；(2)年龄≥18 岁；(3)在研究地区居住≥5 年。排除标准：(1)继发性高血压或妊娠高血压；(2)近 3 个月内定期使用血管活性药物、激素治疗或抗生素；(3)妊娠、恶性肿瘤、糖尿病、活动性感染、血液系统疾病(如贫血)、心血管/脑血管疾病、肝/肾功能障碍或自身免疫性疾病；(4)近 1 个月内发生急性炎症、创伤或外科手术。

1.2　样本量计算　样本量估算基于以下参数：目标 *STK39* 基因 SNP 位点的最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)为 0.195，预期 *OR* 值为 2.0，检验水准 α 设定为 0.05(双侧)，检验力(1−β)为 80%。根据病例对照研究的标准公式计算：

$$n = 2\overline{pq}(z_\alpha + z_\beta)^2/(p_1 - p_0)^2$$

其中，

$$p_1 = p_0RR/1 + p_0(RR-1)$$

$$\overline{p} = 0.5\times(p_1 + p_0)$$

$$\overline{q} = 1-\overline{p}$$

每组所需的最小样本量为 125。最终纳入的研究人群包括 219 例蒙古族高血压患者和 161 例正常血压对照者,达到最低样本量要求,并考虑了潜在的样本流失情况。

1.3 观察指标及测量 本研究通过文献综述并与临床流行病学家协商,开发了标准化的问卷收集人口学信息(年龄、性别)和生活方式因素。生活方式因素包括:(1)吸烟:吸烟定义为每天吸烟量≥1 支,持续时间>6 个月;非吸烟定义为从未吸烟或戒烟时间>6 个月;(2)饮酒:饮酒定义为每月饮酒量>640 mL(啤酒)或>100 mL(烈酒),持续时间>6 个月;非饮酒定义为从未饮酒或戒酒时间>6 个月;(3)饮食盐摄入:以 6 g 为标准,采用盐勺比对的方式进行,≥6 g/d 为高盐摄入,<6 g/d 为低盐摄入;(4)饮茶:饮茶定义为每月饮用干茶叶量>50 g;非饮茶定义为饮用干茶叶量≤50 g/月[19]。将环境因素定义为生活方式暴露。

体格测量:(1)体重指数(body mass index, BMI),计算为体重(kg)/身高^2(m^2), BMI<28.0 kg/m^2 为非肥胖, BMI≥28.0 kg/m^2 为肥胖;(2)腰围,在最低肋骨和髂嵴中点水平测量;(3)臀围,在最大臀部隆起处水平测量;(4)腰臀比,计算为腰围/臀围[20]。

血压测量:在休息 5 min 及以上后使用校准的血压计测量,连续测量两次,间隔 2 min,记录平均值[21]。

生化分析:采集空腹静脉血,4 ℃ 下运输,并在 2 h 内使用 Olympus AU2700 分析仪(日本 Olympus 公司)进行分析。检测指标包括:盐敏感性指标(尿素、尿酸、二氧化碳结合力)、血脂代谢[总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白 A/B(apolipoprotein A/apolipoprotein B, ApoA/ApoB)]、糖代谢[空腹血糖、白蛋白/球蛋白比(albumin/globulin ratio, A/G)]等。高尿酸血症指空腹血清尿酸水平持续高于 420 μmol/L(男性)或 360 μmol/L(女性)的代谢异常状态[22]。

1.4 DNA 提取和分型

1.4.1 DNA 提取 采用康为全自动核酸提取仪 AW2130-96 和康为人全血基因组 DNA 抽提试剂盒从外周血白细胞中提取基因组 DNA。使用 NanoDrop 2000c 评估 DNA 的纯度和浓度。

1.4.2 基因分型 采用 SNaPshot 技术对 SNP 位点进行基因分型。使用在线 Primer3 软件设计 SNP 位点引物(引物序列见表 1)。使用 2 720 Thermal Cycler PCR 仪进行聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增, PCR 反应体系为 10 μL, 包括 1 μL DNA、1μL 10 × PerfectStart® Taq buffer、3 μL 10 × GC Enhancer、1.2 μL dNTP(2.5 mmol/L)、0.4 μL $MgCl_2$(25 mmol/L)、1 μL Probe Mix、0.14 μL HotStarTaq(2.5 U/μL)、2.26 μL 无菌水。延伸反应体系为 10 μL, 包括 5 μL SNaPshot Multiplex、1 μL Extended Primer Mix、2 μL 无菌水和 2 μL 纯化后的 PCR 产物。延伸产物经虾碱性磷酸酶(shrimp alkaline phosphatase, SAP)纯化后,使用 ABI3730XL 测序仪进行测序。数据通过 GeneMapper 4.1 软件分析。

表 1 SNP 选择依据及相关信息

Table 1 SNP selection criteria and associated information

SNP	位置	引物序列(5'–3')	MAF(内蒙古)	MAF(东亚)
rs35929607	chr2:169 035 736	TTTTGGCAGTGTTTGGACATC	0.387	0.499
rs3754777	chr2:169 015 914	TCCAGGAGTCTCTGGGTCTTTTACT	0.272	0.266
rs6749447	chr2:169 041 386	TTTTTTTTTCATGGATTTACTCTAATCCTGGGA	0.214	0.255
rs4977950	chr9:24 732 482	TTTTTCTTGTTATTTATGAAGGTTTTTTTTTATATCACTA	0.308	0.376

注:SNP为单核苷酸多态性; chr为染色体; MAF为最小等位基因频率。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 22.0 进行统计分析。正态分布的连续变量以均数 ± 标准差($\overline{x}\pm s$)表示,并通过独立样本 t 检验进行比较;非正态数据使用中位数(P_{25}, P_{75})表示,并通过非参数检验进行比较;分类变量以频率和百分比(%)表示,并通过 Pearson 卡方检验进行评估。使用 PLINK v1.07 进行遗传关联分析,通过 Fisher 精确检验在对照组中评估 Hardy-Weinberg 平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。在调整年龄、性别和 BMI 等协变量后,通过二元 logistic 回归分析计算加性(每个等位基因加性效应)、显性(杂合 + 纯合比野生)和隐性(纯合比其他)模型下的 *OR*(95%*CI*)和 *P* 值,作为 SNP-高血压关联强度。使用 Haploview v4.2(Broad Institute, Cambridge, MA)确定连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)模式和单倍型区块。通过广义多因素降维法(generalized multifactor dimensionality reduction, GMDR)和多因素 logistic 回归检验基因-环境

交互作用。所有统计检验水准设为 $\alpha = 0.05$，双侧检验。

2　结　果

2.1　基线特征　本研究共纳入 380 名蒙古族人群，其中病例组 219 例，对照组 161 例，年龄范围为 18～84 岁。研究人群以女性为主，占比 59.2%(225 人)，33.9%(129 人)为当前吸烟者，154 人(40.5%)有饮酒。283 名参与者(74.5%)的每日盐摄入量超过了推荐量(＞6 g)。如表 2 所示，高血压组在 BMI、腰围、臀围、腰臀比、收缩压、舒张压、尿酸、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、ApoB、空腹血糖方面均高于非高血压组(P＜0.05)。

表 2　蒙古族人群一般特征

Table 2　General characteristics of the Mongolian

组别	例数	男性[例(%)]	年龄(岁)	吸烟[例(%)]	饮酒[例(%)]	饮茶[例(%)]	高盐饮食[例(%)]	BMI (kg/m^2)	腰围(cm)
高血压	219	98 (44.7)	64 (50, 70)	77 (35.2)	97 (44.3)	141 (64.4)	160 (73.1)	26.45±4.18	92.38±10.38
非高血压	161	57 (35.4)	46 (38, 58)	52 (32.3)	57 (35.4)	87 (54.0)	123 (76.4)	23.62±3.49	84.05±9.71
$t/Z/\chi^2$值		3.355	8.747	0.339	3.041	4.139	0.544	6.968	7.939
P值		0.067	＜0.001	0.560	0.091	0.045	0.477	＜0.001	＜0.001

组别	臀围(cm)	腰臀比	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	尿素(mmol/L)	尿酸(μmol/L)	二氧化碳结合力(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)
高血压	101.53±7.88	0.90 (0.87, 0.94)	160 (149, 178)	90 (83, 99)	5.00 (4.19, 6.31)	305.7 (264.0, 361.0)	24.36 (22.62, 24.36)	5.33 (4.51, 6.14)
非高血压	96.19±8.13	0.87 (0.81, 0.91)	126 (117, 134)	77 (70, 82)	4.85 (4.07, 6.59)	283.0 (236.0, 339.0)	24.27 (22.19, 26.61)	4.92 (4.13, 5.65)
$t/Z/\chi^2$值	6.438	5.460	15.411	11.555	0.150	2.742	0.645	3.963
P值	＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001	0.881	0.006	0.519	＜0.001

组别	甘油三酯(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	ApoA(g/L)	ApoB(g/L)	空腹血糖(mmol/L)	A/G	高尿酸血症[例(%)]
高血压	1.57 (1.18, 2.06)	1.28 (1.15, 1.51)	3.26±0.99	1.33±0.30	0.81 (0.67, 1.03)	5.55 (5.10, 6.35)	1.30 (1.20, 1.50)	42(19.2)
非高血压	1.14 (0.86, 1.65)	1.28 (1.16, 1.48)	2.98±0.85	1.33±0.29	0.75 (0.62, 0.89)	5.12 (4.83, 5.60)	1.40 (1.30, 1.50)	17(10.6)
$t/Z/\chi^2$值	5.210	−0.165	2.869	0.009	3.003	5.304	2.515	5.256
P值	＜0.001	0.869	0.004	0.993	0.003	＜0.001	0.012	0.022

注：正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，非正态分布计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示。BMI为体重指数；HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇；ApoA为载脂蛋白A；ApoB为载脂蛋白B；A/G为白蛋白/球蛋白。

2.2　遗传分析　本研究中，针对 *STK39* 基因中的四个 SNP 位点(rs35929607、rs3754777、rs6749447、rs4977950)在全部 380 名参与者中均成功完成了基因分型。此外，对照组的基因型分布符合 HWE(P＞0.05)，见表 3。在所有人群中，rs35929607 的基因型频率为：AA 24.21%、AG 51.31%、GG 24.47%；rs3754777 的基因型频率为：TT 7.36%、TC 38.42%、CC 54.21%；rs6749447 的基因型频率为：TT 13.42%、TG 48.42%、GG 38.16%；rs4977950 的基因型频率为：GG 7.36%、GC 36.31%、CC 56.31%。在加性、显性和隐性遗传模型下的病例-对照关联分析(表 4)显示，任何多态性位点与高血压风险之间均无统计学关联(P＞0.05)。

2.3　单倍型分析　LD 分析显示，rs3754777 与 rs6749447 之间存在完全连锁不平衡(D' = 1, r^2 = 0.218)；rs3754777 与 rs35929607 之间存在较强的连锁不平衡(D' = 0.987, r^2 = 0.351)，而 rs6749447 与 rs35929607 之间表现出中等程度的连锁不平衡(D' = 0.652, r^2 = 0.658)。进一步对 D' ＞ 0.9 的单倍型区块(rs35929607-rs3754777)进行单倍型分析，识别出三个主要单倍型(频率 ＞ 1%)，但这些单倍型在高血压组和非高血压组之间差异无统计学意义(表 5，所有 P＞0.05)。

2.4　交互作用分析　本研究首先采用 GMDR 方法进行高阶交互作用的探索性筛选。GMDR 分析提示 rs35929607、rs6749447、rs4977950 与饮茶行为可能存在交互信号，见表 6。通过多因素 logistic 回归模型，也检验到各 SNP 位点与多个环境因素的交互效应。结果如图 1 所示，森林图展示了各 SNP 与环境因素交互项的 *OR* 值。在加性模型和显性模型中，年龄、性别、BMI、盐、饮酒、吸烟与各 SNP 交互项的 95%*CI* 均跨越 1.0；但饮茶 × rs35929607 与饮茶 × rs6749447 在显性

模型中 *OR* > 1, 存在风险性效应; 而饮茶 × rs4977950 在加性模型和显性模型中存在保护效应(*OR*<1, *P*<0.05)。但在严格控制混杂因素后, 所有受试 SNP 与饮茶的交互项均无统计学意义: rs35929607 × 饮茶(*P* = 0.397)、rs6749447 × 饮茶(*P* = 0.554)、rs4977950 × 饮茶(*P* = 0.072), 见表 7。

表 3 内蒙古蒙古族人群 *STK39* 基因单核苷酸多态性的基因型分布 [例 (%)]

Table 3 Genotype distribution of *STK39* single-nucleotide polymorphisms in Mongolian

组别	例数	rs35929607			rs3754777		
		AA	AG	GG	TT	TC	CC
高血压	219	53 (24.20)	111 (50.68)	55 (25.11)	20 (9.13)	81 (36.98)	118 (53.88)
非高血压	161	39 (24.22)	84 (52.17)	38 (23.60)	8 (4.96)	65 (40.37)	88 (54.65)
总体	380	92 (24.21)	195 (51.31)	93 (24.47)	28 (7.36)	146 (38.42)	206 (54.21)
χ^2值			0.126			2.470	
*P*值			0.938			0.290	
HWE *P*值			0.681			0.792	
组别		rs6749447			rs4977950		
		TT	TG	GG	GG	GC	CC
高血压		33 (15.06)	103 (47.03)	83 (37.89)	15 (6.84)	75 (34.24)	129 (58.90)
非高血压		18 (11.18)	81 (50.31)	62 (38.50)	13 (8.07)	63 (39.13)	85 (52.79)
总体		51 (13.42)	184 (48.42)	145 (38.16)	28 (7.36)	138 (36.31)	214 (56.31)
χ^2值			1.260			1.413	
*P*值			0.532			0.493	
HWE *P*值			0.417			0.585	

注: *STK39*基因为丝氨酸苏氨酸激酶基因; HWE为Hardy-Weinberg平衡。

表 4 蒙古族人群中 *STK39* 基因 SNP 位点遗传模型与高血压的关联分析 (例)

Table 4 Association between genetic models of *STK39* SNP and hypertension in the Mongolian

组别	例数	rs35929607				rs3754777			
		AA + AG *vs* GG	AA *vs* AG + GG	A	G	TT + TC *vs* CC	TT *vs* TC + CC	T	C
高血压	219	164/55	53/166	217	221	101/118	20/199	121	317
非高血压	161	123/38	39/122	162	160	73/88	8/153	81	241
χ^2值		0.115	<0.001	0.044		0.023	2.356	0.580	
P 值		0.734	0.995	0.834		0.880	0.124	0.446	
组别		rs6749447				rs4977950			
		TT + TG *vs* GG	TT *vs* TG + GG	T	G	GG + GC *vs* CC	GG *vs* GC + CC	G	C
高血压		136/83	33/186	169	269	90/129	15/204	105	333
非高血压		99/62	18/143	117	205	76/85	13/148	89	233
χ^2值		0.015	1.207	0.400		1.408	0.204	1.313	
P 值		0.903	0.271	0.527		0.235	0.651	0.251	

注: *STK39*基因为丝氨酸苏氨酸激酶基因; SNP为单核苷酸多态性。加性模型, 每个风险等位基因的加性效应, 参照野生等位。

3 讨 论

蒙古族是一个高血压负担极高的民族群体, 高血压患病率高达 44.7%[3-4]。本研究系统性评估了蒙古族人群中 *STK39* 基因多态性(rs35929607、rs3754777、rs6749447、rs4977950)以及基因-环境交互作用与原发性高血压的关系。与瑞典[8]、比利时[6] 人群和我国汉族人群的研究结果不同[13], 本研究中测试的任何一个位点均未显示出与高血压的统计学关联(*P*>0.05)。这一阴性结果与非洲地区[9-10]、韩国地区[11] 和我国藏族地区[12] 人群的研究一致, 突显了不同民族之间高血压遗传机制的异质性。原因可能包括: (1)祖先遗传背景不同; (2)连锁不平衡模式的差异。

表 5　*STK39* 基因 SNP 位点(rs3754777, rs35929607)的单倍型分布　[*n* (%)]

Table 5　Haplotype distribution of *STK39* SNP Loci (rs3754777, rs35929607)

组别	例数	CA	CG	TG
高血压	219	216 (49.32)	101 (23.06)	121 (27.63)
非高血压	161	162 (50.31)	79 (24.53)	81 (25.16)
χ^2值		0.074	0.223	0.580
P 值		0.786	0.637	0.446

注：*STK39*基因为丝氨酸苏氨酸激酶基因；SNP为单核苷酸多态性。

尽管遗传分析结果为阴性，但在高血压组中，经典的高血压风险因素有所增加：肥胖指标(BMI、腰围、腰臀比)均高于正常范围，这与内蒙古地区的高肥胖流行率相符[23]；高血压组的血脂异常(甘油三酯、LDL-C、ApoB)和高尿酸血症的发生率显著高于对照组($P<0.05$)，提示代谢功能障碍可能是高血压的核心驱动因素。在生活方式方面，74.5% 的参与者每日盐摄入量超过 6 g，超过了 WHO 的标准。此外，饮茶(≥ 50 g/月)与高血压风险呈正相关($OR = 1.54$, $P = 0.045$)。这些发现共同指向了环境因素在蒙古族人群高血压发病机制中的主导作用。

本研究虽然在 GMDR 初筛中观察到潜在信号，但经 logistic 回归验证未发现 *STK39* 基因多态性与饮茶存在统计学交互作用。本文最初假设两者存在交互的理论基础在于：一方面，蒙古族人群偏好的砖茶含氟量较高[24]，高氟摄入可能通过激活 WNK-SPAK-钠-钾-2 氯共转运蛋白 2(Na^+-K^+-$2Cl^-$ cotransporter 2, NKCC2)信号级联反应促进钠潴留[25]；另一方面，茶中富含的表儿茶素-3-没食子酸酯等多酚成分可能通过抑制 DNA 甲基化[26]、改善血管内皮功能及抗氧化应激来调节血压[22, 27]。然而，本研究结果提示，在当前的样本量和遗传背景下，饮茶并未显著修饰 *STK39* 基因对高血压的遗传易感性。这可能是因为茶叶中升压因素(如氟、咖啡因)与降压因素(如茶多酚)的效应在体内相互抵消，或者该基因的主效应本身较弱，不易受到环境因素的显著修饰。

表 6　GMDR 筛选的 *STK39* 基因多态性与饮茶交互作用最佳模型($n = 380$)

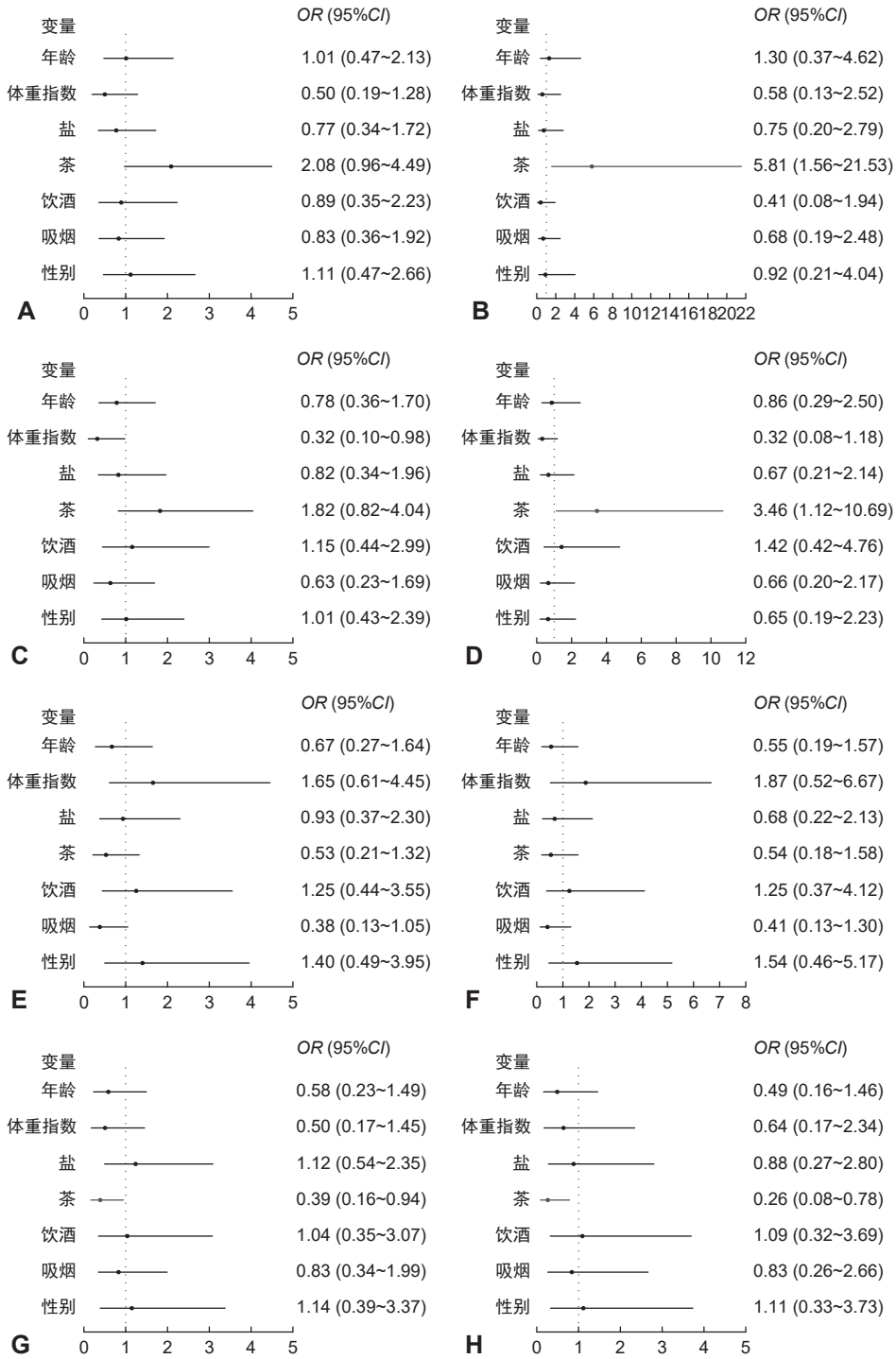
Table 6　Best model for the interaction between *STK39* polymorphisms and tea consumption identified by GMDR

模型阶数	模型组合	训练均衡准确度	测试均衡准确度	交叉验证一致性	符号检验	交互*OR* (95%*CI*)	*P*值
1阶	rs4977950	0.536	0.525	8/10	0.623		
2阶	rs35929607 + 饮茶	0.598	0.613	10/10	0.010	2.31 (1.46～3.65)	0.012
2阶	rs6749447 + 饮茶	0.592	0.609	10/10	0.011	2.18 (1.39～3.42)	0.008
2阶	rs4977950 + 饮茶	0.587	0.601	9/10	0.027	0.48 (0.29～0.79)	0.028
3阶	rs35929607 + rs6749447 + 饮茶	0.613	0.596	8/10	0.034	2.67 (1.58～4.51)	0.019

注：*STK39*基因为丝氨酸苏氨酸激酶基因；GMDR为广义多因素降维法。

本研究存在以下局限性。首先，尽管横断面设计可以有效评估风险因素与疾病之间的关联，但难以确定因果关系的时间顺序。其次，关键环境暴露的数据依赖于自我报告(如盐摄入量是通过问卷调查评估的，并未使用 24 h 尿钠等客观测量方法；同样，关于饮茶行为的评估，本研究仅收集了干茶叶的月消耗量，未进一步区分茶汤浓度、冲泡时间及具体的茶叶亚型)，这种基于问卷的半定量评估可能存在回忆偏差，难以精确反映生物有效成分的实际摄入水平。尽管吸烟和饮酒的定义设定了定量标准，但回忆偏差仍然不可避免，尤其是长期行为模式的可追溯性可能存在系统性误差。第三，遗传分析仅集中在有限数量的位点上，尽管涵盖了欧洲和东亚人群中报告的主要易感位点(如 rs3754777、rs6749447 等)，但仍可能遗漏了未被捕获的功能变异。此外，*STK39* 基因与邻近基因 *WNK1* 存在通路交互作用，后者是一种调节钠-钾-氯共转运蛋白的激酶。然而，本研究并未同步检测 *WNK1* 及其他盐敏感性通路基因，可能遗漏了跨基因的协同效应。第四，与 1000 Genomes 数据库东亚人群进行了比较，*STK39* 基因 SNP 的 MAF 一致，支持结果的代表性。但本研究样本量基于主效应估算，对于检测微弱的基因-环境交互作用，统计效能可能不足，因此本研究结果属于探索性性质，尚需大样本队列研究验证。

本研究的特色在于系统性探讨了 *STK39* 基因多态性与蒙古族特有饮食习惯(饮茶)之间的基因-环境交互作用。尽管最终分析未发现显著的交互效应，但这一阴性结果同样具有临床参考价值。临床医生在管理该人群高血压时，应更优先关注代谢特征(BMI、血脂、尿酸)等明确的危险因素，而非过度强调特定基因与饮茶的交互风险。



注：A～H 分别为 rs35929607(加性模型)、rs35929607(显性模型)、rs6749447(加性模型)、rs6749447(显性模型)、rs3754777(加性模型)、rs3754777(显性模型)、rs4977950(加性模型)、rs4977950(显性模型)结果，展示的是各 SNP 与环境因素交互项的 *OR* 值。

图 1 丝氨酸苏氨酸激酶 (*STK39*) 单核苷酸多态性 (SNP) 与高血压发病相关因素的交互作用($n = 380$)

Figure 1 Interaction between single nucleotide polymorphism (SNP) and hypertension-related factors in the development of hypertension

表 7 SNP 位点与饮茶习惯的基因-环境交互作用分析结果($n = 380$)

Table 7 Gene-environment interaction analysis between single nucleotide polymorphisms (SNP) and tea drinking habit

交互项	*B*	*SE*	Wald χ^2值	*OR*(95%*CI*)	*P*值
rs35929607 × 饮茶	−0.216	0.255	0.717	0.806 (0.489～1.328)	0.397
rs6749447 × 饮茶	−0.168	0.283	0.351	0.846 (0.486～1.473)	0.554
rs3754777 × 饮茶	−0.079	0.379	0.043	0.924 (0.439～1.944)	0.825
rs4977950 × 饮茶	0.596	0.331	3.242	1.815 (0.949～3.471)	0.072

注：SNP为单核苷酸多态性；BMI为体重指数。该模型调整了年龄、性别、BMI、盐、饮酒、吸烟。

利益冲突声明　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　田英杰：研究设计、数据收集、数据分析、论文撰写；苏日娜：数据收集、数据整理；赵兴胜：研究设计、研究指导、论文修改、经费支持

参考文献

[1] Kario K, Okura A, Hoshide S, et al. The WHO global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy[J]. Hypertens Res, 2024, 47(5): 1099-1102.

[2] Zhang M, Shi Y, Zhou B, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China, 2004-18: findings from six rounds of a national survey[J]. BMJ, 2023, 380: e071952.

[3] Yang Y, He K, Zhang Y, et al. Ethnicity disparities in the prevalence, awareness, treatment, and control rates of hypertension in China[J]. Int J Hypertens, 2023, 2023: 1432727.

[4] Yu P, NingY, Gao Y, et al. Hypertension among Mongolian adults in China: a cross-sectional study of prevalence, awareness, treatment, control, and related factors: hypertension among Mongolian adults in China[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2021, 23(9): 1786-1801.

[5] Wang Y, O'Connell JR, McArdle PF, et al. From the cover: whole-genome association study identifies STK39 as a hypertension susceptibility gene[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(1): 226-231.

[6] Persu A, Evenepoel L, Jin Y, et al. STK39 and WNK1 are potential hypertension susceptibility genes in the BELHYPGEN cohort[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(15): e2968.

[7] Määttä KM, Nikkari ST, Lähteelä KH, et al. A functional variant in the serine-threonine kinase coding gene is associated with hypertension: a case-control study in a Finnish population, the Tampere adult population cardiovascular risk study[J]. J Hypertens, 2013, 31(3): 516-520.

[8] Fava C, Danese E, Montagnana M, et al. Serine/threonine kinase 39 is a candidate gene for primary hypertension especially in women: results from two cohort studies in Swedes[J]. J Hypertens, 2011, 29(3): 484-491.

[9] Sombié HK, Kologo JK, Tchelougou D, et al. Positive association between ATP2B1 rs17249754 and essential hypertension: a case-control study in Burkina Faso, West Africa[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2019, 19(1): 155.

[10] Kidambi S, Ghosh S, Kotchen JM, et al. Non-replication study of a genome-wide association study for hypertension and blood pressure in African Americans[J]. BMC Med Genet, 2012, 13: 27.

[11] Shin D, Lee S, Park S, et al. Association between serine/threonine kinase 39 gene polymorphism, hypertension, and other cardiovascular risk factors in Koreans[J]. Korean Circ J, 2013, 43(1): 13-22.

[12] Shi R, Li J, He J, et al. Association of with-no-lysine kinase 1 and serine/threonine kinase 39 gene polymorphisms and haplotypes with essential hypertension in Tibetans[J]. Environ Mol Mutagen, 2018, 59(2): 151-160.

[13] Zhao H, Qi Y, Wang Y, et al. Interactive contribution of serine/threonine kinase 39 gene multiple polymorphisms to hypertension among Northeastern Han Chinese[J]. Sci Rep, 2014, 4: 5116.

[14] Chen L, Zhao W, Tian W, et al. STK39 is an independent risk factor for male hypertension in Han Chinese[J]. Int J Cardiol, 2012, 154(2): 122-127.

[15] Tang L, Wang Y, Bao M, et al. The rs3754777 polymorphism of the STK39 gene is associated with essential hypertension in Central South Chinese Han males[J]. Hypertens Res, 2016, 39(6): 480-481.

[16] Yang X, Sarengaowa, He G, et al. Genomic insights into the genetic structure and natural selection of Mongolians[J]. Front Genet, 2021, 12: 735786.

[17] 吴广, 田英杰, 迎春, 等. 内蒙古部分地区蒙古族与汉族居民高血压危险因素的差异性分析[J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(4): 361-366.

[18] 中国高血压防治指南修订会. 中国高血压防治指南 (2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.

[19] 田英杰, 吴广, 吴云, 等. 三酰甘油-葡萄糖乘积指数与肥胖对蒙古族高血压患病的交互作用[J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(1): 78-84.

[20] 国家卫生健康委员会肥胖症诊疗指南编写委员会. 肥胖症诊疗指南 (2024 年版)[J]. 中国循环杂志, 2025, 40(1): 6-30.

[21] El Achhab Y, Nazek L, Maalej M, et al. Prevalence, control and risk factors related to hypertension among Moroccan adults: a multicentre study[J]. East Mediterr Health J, 2019, 25(7): 447-456.

[22] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 (2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13.

[23] Pan X, Wang L, Pan A. Epidemiology and determinants of obesity in China[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(6): 373-392.

[24] Li HR, Liu QB, Wang WY, et al. Fluoride in drinking water, brick tea infusion and human urine in two counties in Inner Mongolia, China[J]. J Hazard Mater, 2009, 167(1/3): 892-895.

[25] 张颖, 于燕妮, 范彬. Wnt 信号通路在氟中毒肾脏中表达及其意义[J]. 中国公共卫生, 2015, 31(5): 590-593.

[26] Chen P, Wang Y, Chen F, et al. Epigenetics in obesity: mechanisms and advances in therapies based on natural products[J]. Pharmacol Res Perspect, 2024, 12(1): e1171.

[27] Yan Z, Zhong Y, Duan Y, et al. Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits[J]. Anim Nutr, 2020, 6(2): 115-123.

收稿日期：2025-09-17　**修回日期**：2026-01-13
录用日期：2026-01-23　**责任编辑**：刘莉