

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.23.009

潮州地区原发性高血压患者抗高血压药物相关基因多态性分析*

林 芬, 吴泳浩, 许嘉欣, 张 琳, 杨立业[△]

南方医科大学附属潮州中心医院中心实验室, 广东潮州 521021

摘要:目的 了解抗高血压药物相关基因[细胞色素 P450 家族成员 2C9(CYP2C9)、 β 1-肾上腺素能受体(ADRB1)、血管紧张素 II 受体 1(AGTR1)、细胞色素 P450 家族成员 2D6(CYP2D6)和血管紧张素转换酶(ACE)]多态性位点在潮州地区原发性高血压患者中的分布情况。**方法** 选取 2013 年 3 月至 2018 年 4 月在该院就诊的 325 例原发性高血压患者作为研究对象, 采用 PCR 扩增、琼脂糖凝胶电泳及基因测序对原发性高血压患者 CYP2C9:c. 1075A>C、ADRB1:c. 1165G>C、AGTR1:c. 1166A>C、CYP2D6:c. 100C>T 和 ACE:I/D 5 个基因多态性位点进行分析, 并比较男、女性基因型频率和等位基因频率的分布情况。**结果** 325 例原发性高血压患者 CYP2C9:c. 1075A>C 等位基因频率为 A 96.3%、C 3.7%; ADRB1:c. 1165G>C 等位基因频率为 G 73.8%、C 26.2%; AGTR1:c. 1166A>C 等位基因频率为 A 94.2%、C 5.8%; CYP2D6:c. 100C>T 等位基因频率为 C 60.9%、T 39.1%; ACE:I/D 等位基因频率为 I 70.2%、D 29.8%, 男、女性原发性高血压患者各基因多态性位点的等位基因频率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 潮州地区原发性高血压患者 CYP2C9:c. 1075A>C、ADRB1:c. 1165G>C、AGTR1:c. 1166A>C、CYP2D6:c. 100C>T 和 ACE:I/D 基因多态性分布与性别无关, 原发性高血压患者进行抗高血压药物相关基因的检测, 可指导原发性高血压患者的合理安全用药。

关键词:原发性高血压; 基因多态性; 潮州地区**中图分类号:**R544.1**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2020)23-3420-05

Genetic polymorphism of antihypertensive drugs associated gene among patients with essential hypertension in Chaozhou area*

LIN Fen, WU Yonghao, XU Jiabin, ZHANG Lin, YANG Liye[△]

Central Laboratory, Chaozhou Central Hospital Affiliated to Southern Medical University, Chaozhou, Guangdong 521021, China

Abstract: Objective To investigate the genetic polymorphism of cytochrome P450 family 2C9 (CYP2C9), β 1-adrenoceptor (ADRB1), angiotensin II receptor type 1 (AGTR1), cytochrome P450 family 2D6 (CYP2D6) and angiotensin converting enzyme (ACE) among patients with essential hypertension in Chaozhou area. **Methods** 325 patients with essential hypertension who visited the hospital from March 2013 to April 2018 were selected as study subjects. PCR amplification, agarose gel electrophoresis and gene sequencing were used to analyze the polymorphism sites of CYP2C9:c. 1075A>C, ADRB1:c. 1165G>C, AGTR1:c. 1166A>C, CYP2D6:c. 100C>T and ACE:I/D in patients with essential hypertension. The distributions of genotype frequency and allele frequency of male and female were compared. **Results** The allele frequencies of CYP2C9:c. 1075A>C were A 96.3%, C 3.7%; ADRB1:c. 1165G>C were G 73.8%, C 26.2%; AGTR1:c. 1166A>C were A 94.2%, C 5.8%; CYP2D6:c. 100C>T were C 60.9%, T 39.1% and ACE:I/D were I 70.2%, D 29.8% respectively. There was no statistical difference for allele frequency of five polymorphisms between male and female patients ($P>0.05$). **Conclusion** The results demonstrate that genetic polymorphism distribution of CYP2C9:c. 1075A>C, ADRB1:c. 1165G>C, AGTR1:c. 1166A>C, CYP2D6:c. 100C>T and ACE:I/D were found no correlation with gender among patients with essential hypertension in Chaozhou. The results of genetic polymorphism detecting may be useful for guiding safe and rational drug use in EH patients.

Key words: essential hypertension; genetic polymorphism; Chaozhou area

原发性高血压(EH)是我国最常见的慢性疾病之一,是导致冠心病、脑卒中等心脑血管疾病的重要危

* 基金项目:潮州市科技计划项目(2017GY49);潮州市卫生和计划生育局科研项目(201823)。

作者简介:林芬,女,主任技师,主要从事分子诊断研究。 [△] 通信作者, E-mail: yangleeyee@sina.com。

险因子。根据世界卫生组织报道,在中国 18 岁及以上成年人中,EH 发生率为 19.8%^[1],通过药物控制血压并减少 EH 所致并发症是主要的治疗目标。临床实践表明,不同个体在接受同一种药物治疗时,治疗效果及其对药物的耐受性等方面存在着明显差异,这种差异也表现在药物的代谢、转运等不同阶段,遗传多态性是造成人与人之间药物反应个体差异的本质原因^[2]。三类抗高血压药物(β 1 受体阻断剂、血管紧张素 II 受体抑制剂、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂)相关基因[细胞色素 P450 家族成员 2C9(CYP2C9)、 β 1-肾上腺素能受体(ADRB1)、血管紧张素 II 受体 1(AGTR1)、细胞色素 P450 家族成员 2D6(CYP2D6)和 ACE]的多态性位点 CYP2C9:c. 1075A>C、ADRB1:c. 1165G>C、AGTR1:c. 1166A>C、CYP2D6:c. 100C>T 和 ACE:I/D 与治疗 EH 常用药物的疗效紧密相关^[2]。潮州地区的饮食、起居、文化和生活习惯自成一体。据调查,潮州地区 18 岁以上居民的 EH 发生率为 18.29%^[3],以潮州地区 EH 患者为研究对象,了解上述 5 个基因位点在人群中的分布情况,为抗高血压药物在本地区不同基因型人群中的合理使用提供理论和实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 3 月至 2018 年 4 月在该院就诊的 325 例 EH 患者,年龄 36~89 岁,其中男性 196 例,平均年龄(61.19±12.07)岁,女性 129 例,平均年龄(61.51±11.21)岁。根据 2018 年《中国高血压防治指南》中规定的诊断标准^[4],EH 为连续 3 次非同日坐位测量收缩压 \geq 140 mm Hg(18.7 Kpa)或舒张压 \geq 90 mm Hg(12.0 Kpa)。所有研究对象间均无血缘关系,EH 患者入选标准为高血压 3 级,无心、

脑、肾、肺或其他任何主要人体器官实质性改变。排除标准为已知的慢性肾脏疾病、1 型或 2 型糖尿病、脑血管病史、冠状动脉粥样硬化性心脏病、妊娠和已知精神病史。

1.2 仪器与试剂 DYY-6C 型双稳定时电泳仪购自北京六一生物科技有限公司,Tanon 1600 全自动数据凝胶成像系统购自上海天能科技有限公司,Nano-Drop One 核酸蛋白浓度测定仪购自美国热电 Thermo 赛默飞世尔公司,Life Express 96 孔 PCR 仪基因扩增仪购自杭州博日公司,ABI Prism 3730XL DNA 测序仪购自美国 ABI 公司。外周血基因组 DNA 提取试剂盒为深圳亚能生物技术有限公司生产,用于 PCR 扩增的 2 \times Taq PCR Master Mix 为北京艾德莱生物科技有限公司产品。

1.3 方法

1.3.1 基因组 DNA 提取 采集患者乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂) 抗凝血 5 mL,按试剂盒的操作步骤提取基因组 DNA,于-20℃保存。

1.3.2 引物设计及扩增 针对 CYP2C9:c. 1075A>C、ADRB1:c. 1165G>C、AGTR1:c. 1166A>C、CYP2D6:c. 100C>T 和 ACE:I/D 基因多态性位点,使用 Prime3 软件设计 5 对引物用于扩增,详细序列见表 1,引物由上海英骏生物技术有限公司合成。PCR 反应体系为 2 \times Master Mix 12.5 μ L、正反向引物各 1 μ L、基因组 DNA 2 μ L,用灭菌双蒸水补至 25 μ L。5 对引物反应条件如下:95℃预变性 3 min;95℃变性 30 s,60℃复性 30 s,72℃延伸 50 s,共 35 个循环;72℃延伸 10 min。

表 1 5 个基因多态性位点的引物序列

基因位点	引物序列(5'→3')	产物长度 (bp)
CYP2C9:c. 1075A>C	正向:CCA CAT GCC CTA CAC AGA TG 反向:AGA AAT TCC AGC CCA AGG TT	437
CYP2D6:c. 100C>T	正向:GCA CAG TCA ACA CAG CAG GT 反向:ACC TGG TCG AAG CAG TAT GG	359
ADRB1:c. 1165G>C	正向:ACG CTG GGC ATC ATC ATG GGC 反向:ACA TCG TCG TCG TCG TCG TCC	333
AGTR1:c. 1166A>C	正向:ATA ATG TAA GCT CAT CCA CC 反向:GAG ATT GCA TTT CTG TCA GT	350
ACE:I/D	正向:CTG GAG AGC CAC TCC CAT CCT TTC 反向:GAC GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA	192

1.3.3 基因多态性位点的检测 ACE:I/D 基因扩增产物用 2%琼脂糖凝胶,100 V 下电泳 30 min,在 Tanon 1600 全自动数据凝胶成像系统下鉴定基因型。以 100 bp DNA 标志物 I 为参照,PCR 产物扩增出 490 bp 的 DNA 片段为 I 型,扩增出 190 bp 的 DNA 片段为 D 型,构成 3 种基因型,仅有 490 bp 条带者为插入型纯合子(II 型),仅有 190 bp 条带者为缺失型纯合子(DD 型),同时出现 190 bp 和 490 bp 两条带者为杂合子(ID 型)。

CYP2C9:c. 1075A>C、ADRB1:c. 1165G>C、AGTR1:c. 1166A>C 和 CYP2D6:c. 100C>T 基因位点的 PCR 扩增产物送上海英骏生物技术有限公司直接测序,结果通过网站 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST> 进行序列比较。

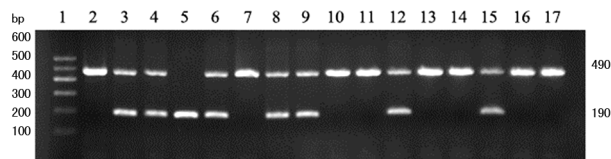
1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,各个基因多态性位点在潮州地区 EH 人群的分布频率及男、女性患者等位基因频率分布差异均采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 个基因多态性位点的基因型频率和等位基因频率分布情况 325 例 EH 患者 CYP2C9:c. 1075A>C 等位基因频率为 A 96.3%、C 3.7%；AGTR1:c. 1166A>C 等位基因频率为 A 94.2%、C 5.8%；CYP2C9:c. 1075A>C 和 AGTR1:c. 1166A>C 两位点均以野生型纯合子常见，分别占 92.9% 和 88.3%。ADRB1:c. 1165G>C 以突变型纯合子最为多见 (55.4%)，其次为突变型杂合子 (36.9%)，野生型纯合子仅占 7.7%，其等位基因频率为 G 73.8%、C 26.2%。CYP2D6:c. 100C>T 突变型杂合子占 78.2%，野生型纯合子占 21.8%，等位基因频率为 C 60.9%、T 39.1%。AGTR1:c. 1166A>C 和 CYP2D6:c. 100C>T 两位点在潮州地区 EH 患者中均未检出突变型纯合子。各位点基因型频率和等位基因频率分布情况见表 2。

2.2 ACE:I/D 基因型频率和等位基因频率分布情况 325 例 EH 患者 ACE:I/D 基因位点分布为 II 型

160 例 (49.2%)、ID 型 136 例 (41.8%)、DD 型 29 例 (9.0%)，等位基因频率为 I 70.2%、D 29.8%。EH 患者 ACE:I/D 基因型频率比较，II 型>ID 型>DD 型。基因型频率和等位基因频率分布情况见表 2，PCR 产物琼脂糖凝胶电泳结果见图 1。



注：1 为 DNA 标记物；2、7、10、11、13、14、16、17 为 II 型；3、4、6、8、9、12、15 为 ID 型；5 为 DD 型。

图 1 ACE:I/D 琼脂糖凝胶电泳

2.3 男、女性 EH 患者 5 个基因多态性位点的基因型频率和等位基因频率分布 196 例男性和 129 例女性 EH 患者 CYP2C9:c. 1075A>C、ADRB1:c. 1165G>C、AGTR1:c. 1166A>C、CYP2D6:c. 100C>T 和 ACE:I/D 基因多态性位点的等位基因频率进行比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 3、4。

表 2 325 例 EH 患者 5 个基因多态性位点的基因型频率和等位基因频率分布 [n (%)]

基因位点	基因型频率			等位基因频率	
	WW	WM	MM	W	M
CYP2C9:c. 1075A>C	302(92.9)	22(6.8)	1(0.3)	626(96.3)	24(3.7)
ADRB1:c. 1165G>C	25(7.7)	120(36.9)	180(55.4)	170(26.2)	480(73.8)
AGTR1:c. 1166A>C	287(88.3)	38(11.7)	0(0.0)	612(94.2)	38(5.8)
CYP2D6:c. 100C>T	71(21.8)	254(78.2)	0(0.0)	396(60.9)	254(39.1)
ACE:I/D	160(49.2)	136(41.8)	29(9.0)	456(70.2)	194(29.8)

注：WW 为野生型纯合子、WM 为突变型杂合子、MM 为突变型纯合子。

表 3 男性 EH 患者 5 个基因多态性位点的基因型频率和等位基因频率分布 [n (%)]

基因位点	基因型频率			等位基因频率	
	WW	WM	MM	W	M
CYP2C9:c. 1075A>C	182(92.9)	13(6.6)	1(0.5)	377(96.2)	15(3.8)
ADRB1:c. 1165G>C	15(7.7)	77(39.3)	104(53.0)	107(27.3)	285(72.7)
AGTR1:c. 1166A>C	175(89.3)	21(10.7)	0(0.0)	371(94.6)	21(5.4)
CYP2D6:c. 100C>T	41(20.9)	155(79.1)	0(0.0)	237(60.5)	155(39.5)
ACE:I/D	99(50.5)	75(38.2)	22(11.2)	273(69.6)	119(30.4)

注：WW 为野生型纯合子、WM 为突变型杂合子、MM 为突变型纯合子。

表 4 女性 EH 患者 5 个基因多态性位点的基因型频率和等位基因频率分布 [n (%)]

基因位点	基因型频率			等位基因频率	
	WW	WM	MM	W	M
CYP2C9:c. 1075A>C	120(93.0)	9(7.0)	0(0.0)	249(96.5)	9(3.5)
ADRB1:c. 1165G>C	10(7.8)	43(33.3)	76(58.9)	63(24.4)	195(75.6)
AGTR1:c. 1166A>C	111(86.0)	18(14.0)	0(0.0)	240(93.0)	18(7.0)
CYP2D6:c. 100C>T	30(23.3)	99(76.7)	0(0.0)	159(61.6)	99(38.4)
ACE:I/D	61(47.3)	61(47.3)	7(5.4)	183(70.9)	75(29.1)

注：WW 为野生型纯合子、WM 为突变型杂合子、MM 为突变型纯合子。

3 讨 论

药物基因组学是一个快速发展的领域,它在遗传基础上阐明个体间对药物反应的差异。本研究调查了与 EH 药物治疗效果密切相关的 5 个常见基因多态性位点 CYP2C9:c. 1075A>C、ADRB1:c. 1165G>C、AGTR1:c. 1166A>C、CYP2D6:c. 100C>T 和 ACE:I/D 多态性位点在潮州地区 EH 患者中的分布情况,为指导 EH 患者的合理、安全用药提供参考依据。

CYP2C9 和 CYP2D6 是人细胞色素氧化酶 P450 家族中 2 个重要的成员,在我国人群中 CYP2C9 和 CYP2D6 基因分别以 c. 1075A>C 和 c. 100C>T 为主要突变类型^[2]。CYP2C9 占肝微粒体 P450 总量的 20%,能够催化约 12% 的临床常用药物,CYP2C9 通过影响环氧花生酸的合成代谢从而影响血压和血管内皮的功能^[5]。与野生型纯合子比较,携带 CYP2C9:c. 1075A>C 的 C 等位基因的个体对沙坦类药物代谢率显著降低,对于携带 C 等位基因的个体服用氯沙坦、厄贝沙坦等药物需适当增加用药剂量以增强降压疗效^[6]。本研究结果显示,潮州地区 EH 人群 CYP2C9:c. 1075A>C 的突变频率为 3.7%,接近于李锐等^[7]对广东地区 EH 人群的调查结果。

另一个 P450 家族基因多态性位点 CYP2D6 虽仅占肝脏中肝微粒体 P450 总量的 1%~2%,但其对药物代谢有不可忽视的影响^[8]。潮州地区 EH 患者 CYP2D6:c. 100C>T 位点出现最多的是突变型杂合子,占 78.2%,野生型纯合子占 21.8%,而突变型纯合子并没有检出。突变型纯合子药物代谢能力强,可致血药浓度偏低,降压效果明显低于野生型纯合子和突变型杂合子,而对于代谢能力偏弱的野生型纯合子 EH 患者,给予相等剂量药物时可产生不良反应。

目前的研究普遍认为肾素-血管紧张素系统(RAS)在 EH 发病机制中起着重要作用。ACE 是 RAS 的关键酶,催化血管紧张素 I 转化为生物活性肽和血管紧张素 II,参与控制体循环血压。ACE 基因 I/D 多态性高血压发病机制一个独立的危险因素已被证实^[9],LI 等^[10]对中国 21 058 人群的 Meta 分析表明,ACE:I/D 的 D 等位基因与汉族、哈萨克族、藏族和壮族的 EH 发生相关,但在其他一些少数民族中却没有发现这种相关性。本地区 EH 人群中以 II 型及 I 等位基因所占频率最高,不同于以往的研究结果^[10-11]。有研究报道,海南黎族、汉族 EH 人群 ACE:I/D 突变也是以 II 基因型多见^[12]。

与 ACE 类似,ADRB1 也作用于 RAS,其降压和心血管保护作用相似。该类药物不良反应较小,目前已成为一线降压药物在临床广泛使用。近年来,国内

外对 ADRB1 基因与 EH 的相关性研究已成为 EH 候选基因研究的热点之一^[13-15]。CHEN 等^[14]研究发现 CC 基因型患者对美托洛尔的反应明显优于其他两种基因型(GG 型、GC 型)。本研究数据显示潮州地区 EH 人群 ADRB1:c. 1165G>C 的 C 等位基因频率高达 73.8%,提示在使用 ADRB1 阻滞剂降压治疗时应充分考虑该基因型突变情况。这种基因型(c. 1165G>C)对 ADRB1 阻滞剂敏感,在本地区可以优先选用,但注意药物剂量不要过量,以致血压过低。

AGTR1:c. 1166A>C 位于 3'-UTR 非翻译区,CEOLOTTI 等^[16]对未经治疗的 1 级高血压患者进行前瞻性研究,结果表明 C 等位基因型高血压患者 miR-155 和 AGTR1 基因转录产物的互补配对结合被干扰,使 miR-155 对 3'-UTR 调节区的作用减弱,进一步导致 AGTR1 基因高表达。NIU 等^[17]对 16 474 例 EH 人群的 Meta 分析结果显示,携带 AGTR1:c. 1166A>C 的 C 等位基因将增加患高血压风险。潮州地区 EH 人群中 AGTR1:c. 1166A>C 的 C 等位基因频率为 5.8%,此类患者 AGTR1 敏感性下降,需要适当增加药物剂量才能达到理想的降压效果,而 CC 纯合子并没有检出。

另一方面,EH 药物基因多态性的分布频率与性别是否相关,诸多研究结果不甚一致^[18]。彭澍等^[19]的研究表明肾素-血管紧张素系统 AGTR1、ACE 基因位点变异与男性 EH 的发生有关。另有研究指出女性 EH 患者的 CYP2C9:c. 1075A>C、AGTR1:c. 1166A>C 和 CYP2D6:c. 100C>T 突变率显著高于男性患者^[2]。理论上,以上基因不位于 X 染色体上,因此男女基因频率应该相同。张冬梅等^[20]分析了青岛 EH 患者和健康对照者的 ACE:I/D 多态性,认为 D 等位基因与 EH 的发生相关,尤其是男性患者并与血压的分级相关联。本研究潮州地区男、女性 EH 患者 5 个基因多态性位点的等位基因频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。有研究指出,这可能与男女性激素水平差异而导致两性间主动脉等大动脉的弹性减退的程度不同有关,还与全身总血容量相关^[21]。

EH 是最常见的心血管疾病,长期危害人们的生命健康,但由于 EH 具有高度的遗传异质性,其相关基因在不同群体中会有所不同。潮州地区目前尚少见有关于 EH 的研究报道,本研究同时分析 5 个基因多态性位点在潮州地区 EH 人群中的分布情况,为抗高血压药物的合理使用提供一定的理论依据。

参考文献

[1] MENDIS S, DAVIS S, NORRVING B. Organizational up-

- date: the World Health Organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease [J]. *Stroke*, 2015, 46(5): 121-122.
- [2] 许景峰, 刘静, 许茜, 等. 抗高血压药物相关基因多态性在中国汉族人群中的分布与检测 [J]. *解放军药学报*, 2011, 27(6): 471-474.
- [3] 陈淑妆, 吴婵清, 许实德, 等. 潮州市居民体质指数、血压、血脂及血糖水平分析 [J]. *体育科技*, 2014, 35(4): 113-115.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 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.
- [5] 李锐, 邱健. 细胞色素氧化酶 CYP2C9 基因多态性及其与心血管药物代谢及疾病关系研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2010, 31(2): 279-282.
- [6] JARRAR Y B, LEE S J. Molecular functionality of CYP2C9 polymorphisms and their influence on drug therapy [J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 2014, 29(4): 211-220.
- [7] 李锐, 邱健, 毕媛, 等. 广东汉族原发性高血压患者 CYP2C9 和 ACE 基因多态性的分布特征 [J]. *心脏杂志*, 2010, 20(3): 365-368.
- [8] 徐承华, 杨玉雯, 曹薇. β_1 肾上腺素受体与 CYP2D6 基因多态性对美托洛尔抗高血压治疗的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2011, 16(12): 1414-1418.
- [9] SUN F, HE N, ZHANG K, et al. Association of ACE gene A2350G and I/D polymorphisms with essential hypertension in the northernmost province of China [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2018, 40(1): 32-38.
- [10] LI Y. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and essential hypertension in the Chinese population: a meta-analysis including 21,058 participants [J]. *Intern Med J*, 2012, 42(4): 439-444.
- [11] 佟俊旺, 王颖, 田璐, 等. 中国汉族人群血管紧张素转换酶基因多态性与原发性高血压关系的 Meta 分析 [J]. *环境与职业医学*, 2017, 34(2): 118-123.
- [12] 符艳, 曾祥洁, 王少玲, 等. 海南黎汉族人群中高血压与 ACE 基因多态性的研究 [J]. *中国热带医学*, 2013, 13(9): 1149-1150.
- [13] VARAKANTHAM V, KURAKULA SAILOO A K, NAGALLA B, et al. mRNA expression profile in peripheral blood mononuclear cells based on ADRB1 Ser49Gly and Arg389Gly polymorphisms in essential hypertension—a case-control pilot investigation in South Indian population [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(8): 1230-1237.
- [14] CHEN L, XIAO T, CHEN L, et al. The association of ADRB1 and CYP2D6 polymorphisms with antihypertensive effects and analysis of their contribution to hypertension risk [J]. *Am J Med Sci*, 2018, 355(3): 235-239.
- [15] 楼煜清, 刘雅, 吴海, 等. 中国汉族人群 β_2 肾上腺素能受体基因多态性与原发性高血压关联的 Meta 分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2011, 45(2): 136-142.
- [16] CELOTTO G, PAPPARELLA I, BORTOLUZZI A, et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives [J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(2): 241-246.
- [17] NIU W, QI Y. Association of the angiotensin II type I receptor gene +1166 A>C polymorphism with hypertension risk: evidence from a meta-analysis of 16474 subjects [J]. *Hypertens Res*, 2010, 33(11): 1137-1143.
- [18] 李雪冬, 孟令梅, 李娟. AGTR1 基因多态性与原发性高血压易患因素的研究进展 [J]. *微量元素与健康研究*, 2018, 20(1): 61-62.
- [19] 彭澍, 彭健, 龚五星, 等. 不同性别高血压病患者肾素-血管紧张素系统多基因多态性关联研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(6): 643-645.
- [20] 张冬梅, 于丽华. ACE 基因插入/缺失多态性与 228 例原发性高血压的相关性研究 [J]. *中国疗养医学*, 2013, 22(12): 1059-1061.
- [21] 薛探, 梁晓雨, 李娟. 原发性高血压患者 ACE 基因 I/D 多态性和性别之间的相关研究 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 23(10): 1457-1458.

(收稿日期: 2020-01-09 修回日期: 2020-10-18)

(上接第 3419 页)

- [15] CHOW C K, REDFERN J, HILLIS G S, et al. Effect of lifestyle-focused text messaging on risk factor modification in patients with coronary heart disease: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 314(12): 1255-1263.
- [16] DAWBER T R, MOORE F E, MANN G V. II. Coronary heart disease in the framingham study [J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(6): 1767-1780.
- [17] YAN B L, CHEN F, XU L J, et al. HMGB1-TLR4-IL-23-IL17A axis promotes paraquat-induced acute lung injury by mediating neutrophil infiltration in mice, scientific reports [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 597.

(收稿日期: 2020-03-30 修回日期: 2020-10-18)