

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.07.002

壮族与汉族原发性高血压患者 ACE 及 CYP3A5 基因多态性的关系分析*

刘超宇¹, 黄力维², 潘秀虹³, 朱晓莹^{1△}

1. 右江民族医学院附属医院临床病理诊断与研究中心, 广西百色 533000; 2. 右江民族医学院医学检验学院, 广西百色 533000; 3. 右江民族医学院附属医院血液内科, 广西百色 533000

摘要:目的 探讨壮族人群和汉族人群原发性高血压与血管紧张素转化酶(ACE)及细胞色素 P450 3A5 (CYP3A5)基因分布频率的关系,并将两个民族原发性高血压人群的 ACE 及 CYP3A5 基因分布频率进行对比,为精准治疗原发性高血压提供新的临床依据。**方法** 选取 400 例原发性高血压患者(壮族病例组 200 例,汉族病例组 200 例)为研究对象,采用实时荧光定量聚合酶链反应对 ACE 基因及 CYP3A5 基因的多态性进行检测。**结果** 壮族病例组与汉族病例组中 ACE 及 CYP3A5 基因型频率及等位基因分布频率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。壮族病例组中不同性别间 ACE 及 CYP3A5 的基因型频率及等位基因分布频率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。汉族病例组中不同性别之间 ACE 的基因型频率及等位基因分布频率比较,差异有统计学意义($P<0.01$),CYP3A5 的基因型频率及等位基因分布频率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。相同性别不同民族之间 ACE 及 CYP3A5 的基因型频率及等位基因分布频率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 壮族与汉族原发性高血压患者 ACE 及 CYP3A5 基因多态性与民族并无明显关联。

关键词: 壮族; 汉族; 原发性高血压; 血管紧张素转化酶基因; 细胞色素 P450 3A5 基因; 基因多态性

中图分类号:R544.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2023)07-0870-06

Correlation analysis of ACE and CYP3A5 gene polymorphisms between Zhuang and Han populations with essential hypertension*

LIU Chaoyu¹, HUANG Liwei², PAN Xiuhong³, ZHU Xiaoying^{1△}

1. Clinical Pathology Diagnosis and Research Center, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China; 2. College of Medical Laboratory Science, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China; 3. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlations between essential hypertension with the distribution frequencies of angiotensin converting enzyme (ACE) and cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) gene in Zhuang and Han populations, and to compare the distribution frequencies of ACE and CYP3A5 gene in essential hypertension population of two ethnic groups, so as to provide a new clinical basis for precise treatment of essential hypertension. **Methods** A total of 400 patients with essential hypertension (200 cases in Zhuang case group and 200 cases in Han case group) were selected as the study subjects. The polymorphisms of ACE gene and CYP3A5 gene were detected by quantitative real-time polymerase chain reaction. **Results** There was no statistically significant difference on the genotype frequencies and allele distribution frequencies of ACE and CYP3A5 between the Zhuang case group and Han case group ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in ACE and CYP3A5 genotype and allele distribution frequency between different genders in the Zhuang case group ($P>0.05$); there were statistically significant differences in ACE genotype and allele distribution frequency between different genders in the Han case group ($P<0.01$), there was no statistically significant difference in the CYP3A5 genotype frequency and allele distribution frequency ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the genotype frequencies and allele distribution frequencies of ACE and CYP3A5 between the same gender of different ethnic ($P>0.05$). **Conclusion** There is no significant cor-

* 基金项目:广西壮族自治区自然科学基金项目(2019JJA140159)。
作者简介:刘超宇,男,技师,主要从事脑神经系统疾病的分子诊断及基础研究。△ 通信作者, E-mail:417343600@qq.com。

relation between ACE and CYP3A5 gene polymorphisms and ethnic in essential hypertension in Zhuang and Han populations.

Key words: Zhuang nationality; Han nationality; essential hypertension; angiotensin converting enzyme gene; cytochrome P450 3A5 gene; gene polymorphism

高血压作为心血管常见疾病,因其发生隐匿,多数患者在检出时就已发生了血管病变甚至心肌梗死等更严重的病变^[1]。《中国心血管健康与疾病报告 2021 概要》显示,我国现有高血压患者 2.45 亿,发病人数占全国总人口的 17.3%,随着我国人口老龄化问题日趋严重,高血压目前已成为威胁我国居民健康的头号杀手^[2]。研究表明,血管紧张素转化酶(ACE)在机体的血压调节中起重要作用,血液中 ACE 水平的变化与 ACE 基因多态性关系密切^[3]。细胞色素 P450 3A5(CYP3A5)是机体中一种重要的肝药物代谢酶,研究表明其在多种降压药物的代谢过程中发挥作用,CYP3A5 基因的多态性可引起个体对药物代谢及药物反应的差异化^[4]。目前关于 ACE 及 CYP3A5 基因多态性在不同民族人群之间的分布情况鲜见报道,因此,本研究选取 400 例原发性高血压患者(壮族病例组 200 例,汉族病例组 200 例)为研究对象,对壮族与汉族患者中 ACE 及 CYP3A5 基因多态性的关系进行分析,为原发性高血压的有效控制及精准治疗提供新的临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究随机选取 2021 年 10 月至 2022 年 5 月就诊于右江民族医学院附属医院的 400 例原发性高血压患者作为研究对象,记录患者民族及性别。根据患者民族,分为壮族病例组 200 例,汉族病例组 200 例,各病例组男女比例均为 1:1。所有患者依据《中国高血压防治指南(2018 修订版)》^[5] 中高血压的临床诊断标准确诊,同时排除继发性高血压患者、糖尿病患者、妊娠期女性、恶性肿瘤患者。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集及生化指标检测 收集患者的一般资料。两组患者在入院后均空腹抽取静脉血 5 mL,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中。采用高速冷冻离心机以 5 000 r/min,4 ℃,离心 5 min,收集管内血清,使用 Olympus 全自动生化分析仪测定两组患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)及极低密度脂蛋白(VLDL)等生化指标水平。

1.2.2 ACE 及 CYP3A5 基因多态性检测 对壮族病例组及汉族病例组患者所采集的血样进行 ACE 基因及 CYP3A5 基因检测。使用桂林优利特医疗电子有限公司全血 DNA 提取试剂盒(批号:202208001),并严格按照说明书进行操作。使用 ABI 7500 fast 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)仪(美国 ABI 公司)对血液中 DNA 进行 PCR 扩增以检测两组患者的 ACE 及 CYP3A5 基因型。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据处理和分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及生化指标比较 壮族病例组及汉族病例组原发性高血压患者的性别、年龄、Hcy、TC、TG、HDL、LDL 及 VLDL 比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 壮族病例组与汉族病例组一般资料及生化指标比较(*n* 或 $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	性别		年龄		Hcy (μmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	VLDL (mmol/L)
		男	女	40~65 岁	>65~85 岁						
壮族病例组	200	100	100	42	58	14.386±2.149	4.171±0.791	1.143±0.310	1.202±0.294	2.378±0.475	0.459±0.148
汉族病例组	200	100	100	51	49	15.064±2.170	4.454±0.918	1.106±0.380	1.305±0.235	2.544±0.506	0.488±0.124
χ^2/t		<0.001		1.628		2.464	2.719	0.284	3.730	2.848	1.176
<i>P</i>		>0.05		0.202		0.120	0.102	0.595	0.056	0.095	0.281

2.2 Hardy-weinberg 遗传平衡定律检测结果 对壮族病例组及汉族病例组原发性高血压患者的 ACE 基因多态性及 CYP3A5 基因多态性进行 Hardy-weinberg 遗传平衡定律检测,计算两基因的实际频率,并按照公式: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ 计算两基因的期望频率。壮族病例组 ACE 基因中等位基因 D 的频率为

34.00%,等位基因 I 频率为 66.00%,汉族病例组 ACE 基因中等位基因 D 的频率为 29.5%,等位基因 I 的频率为 70.5%;壮族病例组 CYP3A5 基因中等位基因 G 的频率为 65.25%,等位基因 A 的频率为 34.75%,汉族病例组 CYP3A5 基因中等位基因 G 的频率为 66.25%,等位基因 A 的频率为 33.75%。两

组患者的 ACE 基因及 CYP3A5 基因的基因型频率和等位基因频率与其期望频率进行比较,差异均无统计

学意义($P>0.05$),表明入组的患者来自大群体,符合遗传平衡定律,适合进行研究。见表 2、3。

表 2 壮族病例组与汉族病例组 ACE 基因 Hardy-weinberg 遗传平衡定律检测结果 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	频率类型	ACE 基因型			χ^2	<i>P</i>
			DD	ID	II		
壮族病例组	200	实际频率	22.00(11.00)	92.00(46.00)	86.00(43.00)	0.050	0.975
		期望频率	23.12(11.56)	89.76(44.88)	87.12(43.56)		
汉族病例组	200	实际频率	18.00(9.00)	82.00(41.00)	100.00(50.00)	0.037	0.982
		期望频率	17.40(8.70)	83.19(41.60)	99.405(49.70)		

表 3 壮族病例组与汉族病例组 CYP3A5 基因 Hardy-weinberg 遗传平衡定律检测结果 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	频率类型	ACE 基因型			χ^2	<i>P</i>
			GG	AG	AA		
壮族病例组	200	实际频率	87.00(43.50)	87.00(43.50)	26.00(13.00)	0.193	0.908
		期望频率	85.15(42.58)	90.70(45.34)	24.15(12.08)		
汉族病例组	200	实际频率	83.00(41.50)	99.00(49.50)	18.00(9.00)	1.076	0.584
		期望频率	87.78(43.89)	89.44(44.72)	21.78(10.89)		

2.3 ACE 基因型频率及等位基因分布频率对比 两组 ACE 基因型频率及等位基因分布频率差异均无统计学意义($P>0.05$)。同时对同组患者中不同性别之间及不同民族患者中相同性别之间 ACE 基因型频率及等位基因分布频率进行了对比分析,结果显示:壮族病例组中不同性别之间 ACE 基因型频率及等位基

因分布频率差异均无统计学意义($P>0.05$);汉族病例组中不同性别之间 ACE 基因型频率及等位基因分布频率差异有统计学意义($P<0.01$);相同性别不同民族之间 ACE 基因型频率及等位基因分布频率差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4~6。

表 4 壮族病例组与汉族病例组 ACE 基因型频率及等位基因分布频率对比 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	ACE 基因型			ACE 等位基因	
		DD	ID	II	D	I
壮族病例组	200	22(11.0)	92(46.0)	86(43.0)	136(34.0)	264(66.0)
汉族病例组	200	18(9.0)	82(41.0)	100(50.0)	118(29.5)	282(70.5)
χ^2			2.028			1.869
<i>P</i>			0.363			0.172

表 5 同组患者中不同性别之间 ACE 基因型频率及等位基因分布频率对比 [$n(\%)$]

组别	性别	<i>n</i>	ACE 基因型			ACE 等位基因	
			DD	ID	II	D	I
壮族病例组	男	100	12(12.0)	41(41.0)	47(47.0)	65(32.5)	135(67.5)
	女	100	5(5.0)	49(49.0)	46(46.0)	59(29.5)	141(70.5)
χ^2				3.604			0.421
<i>P</i>				0.165			0.517
汉族病例组	男	100	17(17.0)	46(46.0)	37(37.0)	80(40.0)	120(60.0)
	女	100	0(0.0)	45(45.0)	55(55.0)	45(22.5)	155(77.5)
χ^2				20.533			14.255
<i>P</i>				0.001			0.001

2.4 CYP3A5 基因型频率及等位基因分布频率对比 两组 CYP3A5 基因型频率及等位基因分布频率差异均无统计学意义($P>0.05$)。同时对同组患者中不同性别之间及不同民族患者中相同性别之间 CYP3A5 基因型频率及等位基因分布频率进行了对

比分析,结果显示:同组患者中不同性别之间 CYP3A5 基因型频率及等位基因分布频率差异均无统计学意义($P>0.05$);相同性别不同民族之间 CYP3A5 基因型频率及等位基因分布频率差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 7~9。

表 6 相同性别不同民族之间 ACE 基因型频率及等位基因分布频率对比[$n(\%)$]

性别	民族	<i>n</i>	ACE 基因型			ACE 等位基因	
			DD	ID	II	D	I
男	壮族	100	12(12.0)	41(41.0)	47(47.0)	65(32.5)	135(67.5)
	汉族	100	17(17.0)	46(46.0)	37(37.0)	80(40.0)	120(60.0)
χ^2				2.340			2.434
<i>P</i>				0.310			0.119
女	壮族	100	5(5.0)	49(49.0)	46(46.0)	59(29.5)	141(70.5)
	汉族	100	0(0.0)	45(45.0)	55(55.0)	45(22.5)	155(77.5)
χ^2				5.972			1.549
<i>P</i>				0.050			0.213

表 7 壮族病例组与汉族病例组中 CYP3A5 基因型频率及等位基因分布频率对比[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	CYP3A5 基因型			CYP3A5 等位基因	
		GG	AG	AA	G	A
壮族病例组	200	87(43.5)	87(43.5)	26(13.0)	261(65.25)	139(34.75)
汉族病例组	200	83(41.5)	99(49.5)	18(9.0)	265(66.25)	135(33.75)
χ^2			2.323			0.089
<i>P</i>			0.313			0.766

表 8 同组患者中不同性别之间 CYP3A5 基因型频率及等位基因分布频率对比 [$n(\%)$]

组别	性别	<i>n</i>	CYP3A5 基因型			CYP3A5 等位基因	
			GG	AG	AA	G	A
壮族病例组	男	100	42(42.0)	53(53.0)	5(5.0)	137(68.5)	63(31.5)
	女	100	42(42.0)	47(47.0)	11(11.0)	131(65.5)	69(34.5)
χ^2				2.610			0.407
<i>P</i>				0.271			0.523
汉族病例组	男	100	44(44.0)	43(43.0)	13(13.0)	131(65.5)	69(34.5)
	女	100	39(39.0)	53(53.0)	8(8.0)	131(65.5)	69(34.5)
χ^2				2.533			0.001
<i>P</i>				0.282			>0.05

表 9 相同性别不同民族之间 CYP3A5 基因型频率及等位基因分布频率对比 [$n(\%)$]

性别	民族	<i>n</i>	CYP3A5 基因型			CYP3A5 等位基因	
			GG	AG	AA	G	A
男	壮族	100	42(42.0)	53(53.0)	5(5.0)	137(68.5)	63(31.5)
	汉族	100	44(44.0)	43(43.0)	13(13.0)	131(65.5)	69(34.5)
χ^2				4.644			0.407
<i>P</i>				0.098			0.523

续表 9 相同性别不同民族之间 CYP3A5 基因型频率及等位基因分布频率对比 [n(%)]

性别	民族	n	CYP3A5 基因型			CYP3A5 等位基因	
			GG	AG	AA	G	A
女	壮族	100	42(42.0)	47(47.0)	11(11.0)	131(65.5)	69(34.5)
	汉族	100	39(39.0)	53(53.0)	8(8.0)	131(65.5)	69(34.5)
χ^2				0.945			0.001
P				0.624			>0.05

3 讨 论

原发性高血压是我国发病率较高的慢性病之一，虽然其发病原因尚未清楚，但研究者普遍认为，遗传因素在其中发挥重要作用^[6]。例如：原发性高血压在我国不同地区、不同民族之间的发病率存在一定差异，这与基因等遗传因素密切相关^[7-9]。随着精准医学的快速发展以及基因检测技术的广泛应用，现代医学开始步入个体化诊疗时代，药物的精准治疗也给越来越多的患者带来了新的福音。另有研究表明，基因的分布频率在不同地区及不同民族中存在一定的差异性^[10-12]，进一步明确基因分布频率与地区及民族的相关性对更好地开展药物精准治疗具有指导意义。因此，本研究以壮族及汉族各 200 例原发性高血压患者为研究对象，旨在探讨 ACE 基因及 CYP3A5 基因分布频率与两民族的相关性。

研究表明，ACE 具有二肽基羧肽酶活性，可将血管紧张素 I 的 C 端二肽水解并裂解，生成血管紧张素 II^[13]。ACE 由 1 个 N 端结构域和 1 个 C 端结构域构成，已有研究报道，抑制 C 端结构域可以控制血压，而抑制 N 端结构域对血压的影响很小或没有影响，当 C 端结构域被抑制时，血管紧张素 I 向血管紧张素 II 的转化被阻止，导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)被破坏^[13-14]。另有研究报道，RAAS 在机体的血压调节中起重要作用，其主要受到 ACE 水平变化的影响，而 ACE 水平的变化与其基因多态性具有明显相关性^[15-17]。本研究结果显示：壮族与汉族原发性高血压患者的 ACE 基因型(DD、ID、ID)频率及等位基因(D、I)分布频率对比，差异无统计学意义($P>0.05$)；但是，汉族病例组中不同性别之间 ACE 基因型(DD、ID、ID)频率及等位基因(D、I)分布频率对比，差异有统计学意义($P<0.05$)，在汉族病例组中男性 DD 基因型频率及等位基因 D 分布频率明显高于女性。这一结果提示，ACE 基因型为 DD 的汉族男性可能更易发生原发性高血压。

另有研究表明，CYP3A 亚家族由 CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7 等基因组成，约 30% 的 CYP3A 亚家族在临床使用药物的代谢中起主要作用^[18]。CYP3A5 基因在人的肝脏中表达且已被发现具有多个单核苷酸多态性，如 CYP3A5 * 3、CYP3A5 * 6 和 CYP3A5 * 7，其中 CYP3A5 * 3 是 CYP3A5 的主要等

位基因，其可以发生剪切突变，产生纯合子 GG 型突变，使肝脏中 CYP3A5 的表达下调，减慢钙拮抗剂代谢，最终使体内血药浓度上升。CYP3A5 在多种降压药物的代谢过程中均发挥作用，其基因多态性可使人体不同降压药的血药浓度出现差异^[19-20]。本研究结果显示：壮族与汉族原发性高血压患者的 CYP3A5 基因型(GG、AG、AA)频率及等位基因(G、A)分布频率对比，差异无统计学意义($P>0.05$)；同时，在相同民族不同性别及不同民族相同性别的对比中，CYP3A5 基因型(GG、AG、AA)频率及等位基因(G、A)分布频率亦差异无统计学意义($P>0.05$)。这一结果表明，壮族与汉族原发性高血压患者的 CYP3A5 基因多态性与上述两个民族无关。

综上所述，在壮族原发性高血压患者与汉族原发性高血压患者的对比中，ACE 及 CYP3A5 基因多态性无明显差异。在同一民族不同性别原发性高血压患者的对比中，只有 ACE 基因多态性在汉族原发性高血压患者中不同性别之间存在差异，而在壮族原发性高血压患者中不同性别之间并无差异。以上结果表明，壮族与汉族原发性高血压患者 ACE 及 CYP3A5 基因多态性与民族并无明显关联。

参考文献

[1] VALLÉE A, SAFAR M E, BLACHER J. Essential hypertension: definitions, hemodynamic, clinical and therapeutic review[J]. Presse Med, 2019, 48(1):19-28.

[2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6):553-578.

[3] HADIAN B, ZAFARMOHTASHAMI A, CHAGHERVA N Z, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and hypertension disease[J]. Arch Physiol Biochem, 128(5):1165-1169.

[4] LIANG H, ZHANG X, MA Z, et al. Association of CYP3A5 gene polymorphisms and amlodipine-induced peripheral edema in Chinese han patients with essential hypertension[J]. Pharmacogenomics Pers Med, 2021, 14:189-197.

[5] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1):1-44.

[6] LE D, BROWN L, MALIK K, et al. Two opposing functions of angiotensin-converting enzyme (ACE) that links

hypertension, dementia, and aging[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24):13178.

[7] 杨思进, 张文利, 苏琦, 等. 新疆昌吉回族自治州原发性高血压患者汉族与回族、哈族高血压患者危险因素和临床特征的对比研究[J]. *中国社区医师*, 2021, 37(2):182-183.

[8] 员战民, 刘晓蕊, 陈浩. 多民族人群同社区居住环境下慢性疾病的治理与管理[J]. *当代医学*, 2022, 28(3):184-186.

[9] 汪晓洲, 边惠萍, 杨蕾, 等. 高原地区原发性高血压与高原高血压患者的临床特征比较[J]. *中华高血压杂志*, 2022, 30(1):51-57.

[10] 易天骄, 赵友云. CYP3A5、CYP2C9、AGTR1 基因多态性对单药治疗原发性高血压疗效的影响研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(13):1607-1611.

[11] 李星辉, 侯彦军, 马光荣, 等. 血管紧张素原基因 M235T、T174M 多态性与东乡族人群原发性高血压的相关性[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2021, 47(4):18-23.

[12] 史嘉翊, 王晓雪, 赵若哈, 等. 同型半胱氨酸及 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 多态性与朝鲜族原发性高血压相关性研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(13):1545-1548.

[13] KHURANA V, GOSWAMI B. Angiotensin converting enzyme (ACE)[J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 524:113-122.

[14] BÁNHEGYI V, ENYEDI A, FÜLÖP G Á, et al. Human tissue angiotensin converting enzyme(ace) activity is regulated by genetic polymorphisms, posttranslational modifications, endogenous inhibitors and secretion in the serum, lungs and heart[J]. *Cells*, 2021, 10(7):1708.

[15] 刘雪丽, 甘家丽, 孙林, 等. 中医药调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统防治慢性心力衰竭研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55(12):100-104.

[16] 马文霞, 刘芙蓉, 杨丹蓉, 等. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统基因多态性与原发性高血压的研究进展[J]. *国外医学(医学地理分册)*, 2017, 38(2):207-210.

[17] 焦晓璐, 秦彦文. 血管紧张素转换酶 2 与心血管疾病研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2020, 40(5):701-706.

[18] LIU J, FENG D, KAN X, et al. Polymorphisms in the CYP3A5 gene significantly affect the pharmacokinetics of sirolimus after kidney transplantation [J]. *Pharmacogenomics*, 2021, 22(14):903-912.

[19] FAN Z, ZHENG D, WEN X, et al. CYP3A5 * 3 polymorphism and age affect tacrolimus blood trough concentration in myasthenia gravis patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 355:577571.

[20] GANESAPANDIAN M, RAMASAMY K, ADITHAN S, et al. Influence of cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) genetic polymorphism on dose-adjusted plasma levels of carbamazepine in epileptic patients in South Indian population[J]. *Indian J Pharmacol*, 2019, 51(6):384-388.

(收稿日期:2022-08-21 修回日期:2022-12-23)

(上接第 869 页)

[17] 赫捷, 李霓, 陈万青, 等. 中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021, 北京)[J]. *中国肿瘤*, 2021, 30(2):81-111.

[18] 肖佳龙, 郑莹. 全球肺癌的流行及预防进展[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(10):721-725.

[19] 何敏, 黄燕. 肺癌早期诊断方法的研究进展[J]. *现代预防医学*, 2020, 47(23):4381-4384.

[20] MALLER B, TANVETYANON T. Emerging approaches to complement low-dose computerized tomography for lung cancer screening: a narrative review [J]. *Cureus*, 2022, 14(7):e27309.

[21] 周孟杰, 王军文, 杨传松, 等. 非肿瘤人群中血清癌胚抗原水平升高的研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(11):1569-1572.

[22] 马丽娟, 王蕴, 李殿明. 肺癌患者血清 CEA、CYFRA21-1、ALP、ALB 与 KPS 评分的相关性及诊断价值分析[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(4):454-458.

[23] HUANG H, YANG Y, ZHU Y, et al. Blood protein biomarkers in lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2022, 551:215886.

[24] ZAMAY T N, ZAMAY G S, KOLOVSKAYA O S, et al. Current and prospective protein biomarkers of lung cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(11):155-161.

[25] DOSEEVA V, COLPITTS T, GAO G, et al. Performance of a multiplexed dual analyte immunoassay for the early detection of non-small cell lung cancer[J]. *J Transl Med*, 2015, 13(1):55-63.

[26] YANG G, XIAO Z, TANG C, et al. Recent advances in biosensor for detection of lung cancer biomarkers[J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 141(1):111416.

[27] DUAN S, CAO H, LIU H, et al. Development of a machine learning-based multimode diagnosis system for lung cancer[J]. *Aging*, 2020, 12(10):9840-9854.

[28] SALMI M, JALKANEN S. Vascular adhesion protein-1, a cell surface amine oxidase in translation[J]. *Antio Redox Signal*, 2019, 30(3):314-332.

[29] CHEN J, XI J, TIAN Y, et al. Identification, prioritization, and evaluation of glycoproteins for aggressive prostate cancer using quantitative glycoproteomics and antibody-based assays on tissue specimens[J]. *Proteomics*, 2013, 13(15):2268-2277.

[30] SUN J, XIE T, JAMAL M, et al. CLEC3B as a potential diagnostic and prognostic biomarker in lung cancer and association with the immune microenvironment[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:106.

(收稿日期:2022-06-11 修回日期:2022-11-09)