

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.10.001

药物相关基因多态性检测在心脑血管疾病诊疗中的应用*

石明芳^{1,2}, 赖春慧^{1,2}, 李均国^{1,2}, 杨淑雯^{1,2}, 陈嘉俊^{1,2}, 马升俊^{1,2△}

1. 广西壮族自治区南宁市第二人民医院医学检验科, 广西南宁 530031;

2. 广西分子免疫研究重点实验室, 广西南宁 530031

摘要:目的 探讨药物相关基因检测在临床诊疗中的应用价值。方法 回顾性分析 2022 年 2 月至 2023 年 8 月于南宁市第二人民医院心内科病区、神经内科病区、老年科病区使用氯吡格雷、利尿剂、钙通道拮抗剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂治疗并进行相关基因检测的 7 915 例住院患者的临床资料。在 7 915 例药物相关基因检测数据中,共检测细胞色素 P450 3A 酶系(CYP3A)5 * 3、心房利钠肽前体(NPPA)T2238C、 β 1 肾上腺素能受体(ADRB1)G1165C、细胞色素氧化酶 P4502D6(CYP2D6) * 10、脂肪细胞定向和分化因子 1(ADD1)G1378T、细胞色素氧化酶 P4502C9(CYP2C9) * 3、血管紧张素 II 的 1 型受体(AGTR1)A1166C、血管紧张素转换酶(ACE)289I/D、细胞色素 P4502C19(CYP2C19) * 2、CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17 11 个单核苷酸多态性基因。按照 6 大类药物相关的基因对药物相关基因检测数据进行归纳分析。结果 钙通道拮抗剂相关基因 CYP3A5/3/NPPAT2238C 的基因型组合以 AG/TT 型、GG/TT 型为主。 β 受体阻滞剂相关基因 ADRB1G1165C/CYP2D6 * 10 的基因型组合以 CC/TT 型、CC/CT 型、CG/TT 型、CG/CT 型为主。利尿剂相关基因 ADD1G1378T 以 GT 基因型最多见。血管紧张素 II 受体阻滞剂检测的基因是 CYP2C9 * 3、AGTR1A1166C、CYP2C9 * 3/AGTR1A1166C 基因型组合以 AA/AA 和 AA/AC 多见。血管紧张素转化酶抑制剂相关基因 ACE289I/D 以 ID 型和 II 型基因型多见。氯吡格雷用药检测的 3 个基因为 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17, 3 个不同基因型组合所对应的代谢类型分别是超快代谢型 6 例、中间代谢型 583 例、正常代谢型 503 例、慢代谢型 156 例。结论 药物相关基因检测技术可以从基因水平给出遗传因素与药物效应之间的关系,基因检测对精准用药具有重要价值,可明显降低患者的不良事件发生率,对患者预后具有重要意义。

关键词:基因多态性; 心脑血管疾病; 精准医学; 药物; 个体化诊疗

中图法分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)10-1345-05

Detection of drug related gene in the diagnosis and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases application*

SHI Mingfang^{1,2}, LAI Chunhui^{1,2}, LI Junguo^{1,2}, YANG Shuwen^{1,2},CHEN Jiajun^{1,2}, MA Shengjun^{1,2△}

1. Department of Clinical Laboratory, the Second Nanning People's Hospital,

Nanning, Guangxi 530031, China; 2. Guangxi Key Laboratory of

Molecular Immunity, Nanning, Guangxi 530031, China

Abstract: Objective To explore the application value of drug-related gene detection in clinical diagnosis and treatment. **Methods** A retrospective analysis was performed on clinical data of 7 915 hospitalized patients who were treated with clopidogrel, diuretics, calcium channel antagonists, β -blockers, angiotensin II receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in the Department of Cardiology, Department of Neurology and Department of Geriatrics in the Second Nanning People's Hospital from February 2022 to August 2023. A total of 11 single nucleotide polymorphisms (SNPS) were detected in 7 915 drug-related gene, including cytochrome P450 3A enzyme series (CYP3A) 5 * 3, atrial natriuretic peptide precursor (NPPA) T2238C, β 1 adrenergic receptor (ADRB1) G1165C, cytochrome oxidase P4502D6 (CYP2D6) * 10, adipocyte orientation and differentiation factor 1 (ADD1) G1378T, cytochrome oxidase P4502C9 (CYP2C9) * 3, angiotensin II type 1 receptor (AGTR1) A1166C, angiotensin converting enzyme (ACE) 289I/D, cytochrome P4 502C19 (CYP2C19) * 2, CYP2C19 * 3, CYP2C19 * 17. The detection data of drug-related gene loci were summarized and analyzed according to six major categories of drug-related gene. **Results** The genotypes of CYP3A5 * 3/NPPAT2238C were mainly AG/TT and GG/TT. CC/TT, CC/CT, CG/TT and CG/CT were the main geno-

* 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z-A20221185)。

作者简介:石明芳,女,副主任技师,主要从事分子生物学研究。△ 通信作者,E-mail:1549993428@qq.com。

types of ADRB1G1165C/CYP2D6 * 10. GT genotype was the most common genotype of ADD1G1378T. The test genes for angiotensin II receptor blockers were CYP2C9 * 3 and AGTR1A1166C, AA/AA and AA/AC were the most common genotypes. The genotypes of ACE289I/D were mostly type ID and II. CYP2C19 * 2, CYP2C19 * 3 and CYP2C19 * 17 were the three gene used for clopidogrel administration. The metabolic types corresponding to the different genotype combinations of the three genes were 6 cases of extremely rapid metabolizers, 583 cases of intermediate metabolizers, 503 cases of normal metabolizers and 156 cases of poor metabolizers. **Conclusion** Drug related gene detection technology can provide the relationship between genetic factors and drug effects at the genetic level. Gene testing has important value for precise drug use, which can significantly reduce the incidence of adverse events in patients, and which is of great significance for patient prognosis.

Key words: gene polymorphism; cardiovascular and cerebrovascular diseases; precision medicine; drug; individualized diagnosis and treatment

我国每年约有 350 万人因心脑血管疾病去世,预计到 2030 年会增长 50% 以上。心脑血管疾病最主要的危险因素是高血压,高血压也是引起脑卒中最常见的病因^[1]。临床上大部分的用药原则都是参考疾病的治疗指南,但每个人的遗传基因、性别、身高、体质量、所处的环境、生活习惯等均不同,这些差异直接导致了治疗效果的不同^[2]。药物基因组学是在药物遗传学的基础上发展起来的学科,从基因的多态性上分析了遗传因素与药物效应之间的关系。患者的基因亚型不同,其对药物的反应性也各有差异^[3]。通过检测患者的药物相关基因单核苷酸多态性类型,临床根据基因检测结果及相关因素综合分析后制订用药方案,从而为患者选择疗效较好、剂量安全的药物^[4]。这种为患者量身打造的用药方案可以提高治疗效果,缩短用药时间,降低药物的不良反应,节省后续的医疗费用,从而减轻患者的经济负担。本研究通过回顾性分析个体化用药相关基因检测的相关数据,旨在探讨药物相关基因检测在临床诊疗中的应用价值。根据基因检测结果及相关因素分析,为心脑血管疾病患者选择适合自己的药物种类及剂量,真正实施精准检测、精准用药。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2022 年 2 月至 2023 年 8 月于南宁市第二人民医院心内科病区、神经内科病区、老年科病区使用氯吡格雷、利尿剂、钙通道拮抗剂、β 受体阻滞剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂治疗并进行相关基因检测的 7 915 例住院患者的临床资料。所有研究对象均按照相关实验室标准化操作规程(SOP)文件采集了口腔黏膜细胞,并进行了基因多态性检测。本研究经过南宁市第二人民医院医学伦理委员会审核批准(伦理审批号:Y22075)。

1.2 仪器与试剂 MA688 型聚合酶链反应(PCR)仪由苏州讯睿科技有限公司提供,核酸提取试剂盒和测序反应试剂盒由厦门市美林美邦生物科技有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 在实验室的信息管理系统中收集

患者的年龄、性别、用药情况等相关信息。

1.3.2 基因多态性检测 使用核酸提取试剂提取口腔黏膜细胞的 DNA,采用 MA688 型 PCR 仪检测细胞色素 P450 3A 酶系(CYP3A)5 * 3、心房利钠肽前体(NPPA) T2238C、β1 肾上腺素能受体(ADRB1) G1165C、细胞色素氧化酶 P4502D6(CYP2D6) * 10、脂肪细胞定向和分化因子 1(ADD1)G1378T、细胞色素氧化酶 P4502C9(CYP2C9) * 3、血管紧张素 II 的 1 型受体(AGTR1)A1166C、血管紧张素转换酶(ACE) 289I/D、细胞色素 P4502C19 (CYP2C19) * 2、CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17 基因的多态性,严格按照说明书进行操作。不同序列的 DNA Tm 值(Tm 值为 DNA 熔解温度,指把 DNA 的双螺旋结构在热变性过程中紫外光吸收值达到最大值的 1/2 时的温度)不同。试验结束后根据每种基因的反应曲线 Tm 值特点进行基因型的判断(参照试剂说明书),对各种基因型结果进行记录。如果检测不到荧光信号,表明试验失败,需要重新检测。按药物种类把各相关检测基因的基因型结果进行分类统计。

2 结果

2.1 检测结果总体情况 在 7 915 例进行药物基因检测的患者中,钙通道拮抗剂相关基因检测 1 686 例,β 受体阻滞剂相关基因检测 1 667 例,血管紧张素 II 受体阻滞剂相关基因检测 1 483 例,血管紧张素转化酶抑制剂相关基因检测 1 279 例,氯吡格雷相关基因检测 1 248 例,利尿剂相关基因检测 552 例。

2.2 钙通道拮抗剂相关基因检测结果 1 686 例钙通道拮抗剂相关基因检测患者中,检测的 2 个基因为 CYP3A5 * 3 与 NPPAT2238C。CYP3A5 * 3 基因以 AG 型(805 例)多见,其他依次为 GG 型(695 例)、AA 型(186 例);NPPAT2238C 基因型以 TT 型(1 647 例)最多见,其次为 CT 型(38 例),CC 型(1 例)最少见。CYP3A5 * 3/NPPAT2238C 基因型组合从多到少依次为 AG/TT 型 789 例,GG/TT 型 680 例,AA/TT 型 178 例,AG/CT 型 16 例,GG/CT 型 15 例,AA/CT 型 7 例,AA/CC 型 1 例。

2.3 β 受体阻滞剂相关基因检测结果 1 667 例 β 受体阻滞剂相关基因检测患者中,检测的 2 个基因为

ADRB1G1165C 与 CYP2D6 * 10。ADRB1G1165C 基因型以 CC 型(954 例)最多见,其次为 CG 型(606 例),GG 型(107 例);CYP2D6 * 10 基因型以 TT 型(734 例)最多见,其次为 CT 型(691 例)、CC 型(242 例)。ADRB1G1165C/CYP2D6 * 10 的基因型组合一共有 9 种,其中以 CC/TT(414 例)型最多,其他依次为 CC/CT 型(393 例)、CG/TT 型(265 例)、CG/CT 型(258 例)、CC/CC 型(147 例)、CG/CC 型(83 例)、GG/TT 型(55 例)、GG/CT 型(40 例)、GG/CC 型(12 例)。

2.4 利尿剂相关基因检测结果 552 例利尿剂相关基因检测患者中,检测的利尿剂相关基因为 ADD1G1378T。ADD1G1378T 基因型最多见的是 GT 型(280 例),其他依次为 GG 型(185 例)、TT 型(87 例)。

2.5 血管紧张素 II 受体阻滞剂相关基因检测结果 1 483 例血管紧张素 II 受体阻滞剂相关基因检测患者中,检测的 2 个基因为 CYP2C9 * 3 与 AGTR1A1166C。CYP2C9 * 3 基因型以 AA 型(1 399 例)为主,其他依次为 AC 型(82 例)、CC 型(2 例);AGTR1A1166C 基因型以 AA 型(1 346 例)为主,其他依次为 AC 型(133 例)、CC 型(4 例)。CYP2C9 * 3/AGTR1A1166C 的基因型组合以 AA/AA 型(1 268 例)最常见,其他依次为 AA/AC 型(127 例)、AC/AA 型(77 例)、AC/AC 型(5 例)、AA/CC 型(4 例)、CC/AA 型(1 例)和 CC/AC 型(1 例)。

2.6 血管紧张素转化酶抑制剂相关基因检测结果 1 279 例血管紧张素转化酶抑制剂相关基因检测患者中,检测的基因为 ACE289I/D。ACE289I/D 以 ID 型(579 例)最多见,其他依次为 II 型(573 例)、DD 型(127 例)。

2.7 氯吡格雷相关基因检测结果 1 248 例氯吡格雷相关基因检测患者中,共检测 3 个基因即 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17。CYP2C19 * 2 基因型以 GG 型(590 例)最多见,其他依次为 AG 型(546 例)、AA 型(112 例);CYP2C19 * 3 基因型以 GG 型(1 128 例)最多见,其他依次为 AG 型(115 例)、AA 型(5 例);CYP2C19 * 17 基因型以 CC 型(1 238 例)最多见,其他依次为 CT 型(10 例)。CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3、CYP2C19 * 17 3 个基因的不同基因型组合所对应的代谢类型一共有 4 种,即超快代谢型 6 例、中间代谢型 583 例、正常代谢型 503 例、慢代谢型 156 例。

3 讨 论

3.1 钙通道拮抗剂相关基因检测 钙通道拮抗剂相关基因检测的是 CYP3A5 * 3 与 NPPAT2238C。CYP3A5 与钙通道拮抗剂的药物代谢有关,其中 CYP3A5 * 3 是常见的变异类型,它影响钙通道拮抗剂的代谢及其在人体中的血药浓度。在不同 CYP3A5 基因型的个体中使用钙通道拮抗剂后的降压效果也不同^[5]。NPPA 基因也是研究较多的基因,心房钠利尿是体内重要的物质,参与维持机体水、电

解质的平衡,其多态性可能影响降压药物的疗效。T2238C 是 NPPA 的一个重要变异位点,研究发现 NPPAT2238C 基因变异与心血管病的预后和使用降压药物的疗效相关,且对其他心脑血管疾病的发生也有一定的影响^[6]。总之,NPPAT2238C 基因多态性与使用降压药物时的降压效果和发生不良心血管事件的风险相关,同时与药物治疗其他心脑血管疾病的预后相关。

本次回顾性研究中,CYP3A5 * 3/NPPAT2238C 基因型组合检测结果所对应的用药建议分为 3 种:(1)基因型为 AA/TT 型、AG/CT 型、AG/CC 型的患者考虑使用常规剂量的氨氯地平,但具体的用药需结合临床;(2)基因型为 AA/CT 型、AA/CC 型的患者优先考虑除钙离子通道拮抗剂以外的其他降压药物;(3)基因型为 AG/TT 型、GG/TT 型、GG/CT 型的患者减少用药剂量也可保证疗效,同时也能减少不良反应的发生。结果中 AG/TT 型、GG/TT 型的患者例数较多,表明很多患者用药时减少剂量即可,既能保证治疗效果,还能减少药物不良反应。

3.2 β 受体阻滞剂相关基因检测 β 受体阻滞剂检测的相关基因为 ADRB1G1165C 与 CYP2D6 * 10。ADRB1 参与机体对肾上腺素的生理反应。ADRB1 基因编码 β_1 肾上腺素能受体蛋白。ADRB1 基因包含两种重要的基因多态性序列,即 Ser49Gly 和 Arg389Gly,这些基因的变异均可能影响 G 蛋白偶联受体在人体中的表达与调节,参与细胞外信号转导,影响人体血压的调节^[7]。CYP2D6 基因与药物代谢酶密切相关, β 受体阻滞剂在人体内的代谢主要依赖 CYP2D6,目前已发现的 CYP2D6 基因多态性类型很多,在我国的人群中,CYP2D6 * 10 基因型最为多见。CYP2D6 的基因多态性对 β 受体阻滞剂的药物代谢动力学及其降压疗效产生了非常重要的影响^[8]。

本次回顾性研究中的 ADRB1G1165C/CYP2D6 * 10 基因型组合检测结果分别对应的用药建议分为 4 种:(1)基因型为 CC/CC 型、CG/CT 型、GG/CT 型、GG/TT 型的患者可以考虑使用常规剂量的美托洛尔、普萘洛尔、阿替洛尔;(2)基因型为 CC/CT 型、CG/TT 型的患者可以减少剂量,在保证治疗效果的同时,又能降低药物不良反应的发生,也可以考虑使用常规剂量 50% 的美托洛尔、普萘洛尔或使用常规剂量阿替洛尔;(3)基因型为 CC/TT 型的患者,则优先考虑使用常规剂量阿替洛尔或比索洛尔,若要选择美托洛尔,可按常规剂量的 25% 用药方案;(4)基因型为 CG/CC 型、GG/CC 型的患者优先考虑除 β 受体阻滞剂以外的其他降压药物。

3.3 利尿剂相关基因检测 ADD1 是在 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性中起作用的蛋白之一。人类的 ADD1 基因与大鼠的 ADD1 基因高度同源^[9]。ADD1 是内收蛋白基因 α 亚基编码的蛋白,可以直接参与细胞膜的钠离子转运和信号转导^[10]。已有报道指出 ADD1 基因的 Gly460Trp 多态性与高血压有关联。徐蕾等^[11]

的研究表明,ADD1 基因的 Gly460Trp 多态性与高血压有潜在的联系。

本次回顾性研究发现利尿剂相关基因的基因型以 GT 型例数最多,不同基因型对应的用药建议包括:(1)TT 型、GT 型的患者考虑使用利尿剂,降压效果更好;(2)GG 型的患者优先考虑使用利尿剂以外的其他降压药。

3.4 血管紧张素 II 受体阻滞剂相关基因检测

CYP2C9 是广泛存在于人类肝脏中的对体内氧化还原反应比较重要的酶类,它参与了部分药物和部分体内内源性物质的代谢,影响环氧花生酸的合成及代谢,同时对血管内皮的功能和血压的调节也产生影响,从而对原发性高血压的发生产生影响。CYP2C9 基因的变异直接导致体内 CYP2C9 活性发生变化,影响个体使用降压药物的疗效,CYP2C9 * 3 是目前研究最多的变异类型^[12]。常用的降压药物——血管紧张素 II 受体阻滞剂的药物代谢动力学主要受 CYP2C9 的影响,该类物质在体内的代谢与 CYP2C9 的基因多态性相关,CYP2C9 * 3 的人群体内酶的活性下降,直接导致药物的疗效降低^[13],临床可以根据不同的基因类型为患者选择合适的降压药物。

AGTR1 基因编码血管紧张素 II 的 1 型受体蛋白,而 AGTR1 基因的多态性直接影响着肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),同时直接影响血管紧张素 II 受体阻滞剂类药物的降压疗效^[14]。

本次回顾性研究中,CYP2C9 * 3/AGTR1A1166C 基因型组合所对应的用药建议分为 4 种:(1)基因型为 AA/AC 型、AA/CC 型的患者可以优先考虑使用常规剂量的血管紧张素 II 受体阻滞剂类药物;(2)基因型为 AC/AC 型、AC/CC 型的患者可以考虑使用常规剂量的血管紧张素 II 受体阻滞剂类药物;(3)基因型为 AA/AA 型、AC/AA 型的患者需要适当增加用药剂量以增强降压疗效;(4)基因型为 CC/AA 型、CC/AC 型、CC/CC 型的患者不考虑使用血管紧张素 II 受体阻滞剂。

3.5 血管紧张素转换酶抑制剂相关基因检测 ACE 是血管紧张素转换酶抑制剂的药物作用靶点。ACE 基因变异主要表现有基因的插入、缺失,基因变异类型不同,会导致不同个体的降压效果出现差异。ACE 基因多态性直接影响 ACE 的作用和血管紧张素转换酶抑制剂的降压效果^[15]。

本次回顾性研究中,ACE 基因以 ID 型的例数最多,不同基因型的用药建议如下:(1)基因型为 ID 型的患者药物疗效正常,建议使用正常剂量即可;(2)基因型为 II 型的患者,若使用赖诺普利或卡托普利时不良反应大,肾功能下降会更明显,建议更换药物种类;(3)基因型为 DD 型的患者,使用赖诺普利或卡托普利治疗效果好,且有改善心功能作用,按照正常剂量用药即可。

3.6 氯吡格雷相关基因检测 氯吡格雷口服后约 50%被胃肠道吸收,随后主要经肝脏代谢。在小肠中的吸收主要由腺苷三磷酸结合盒转运体 B1(ABCB1)

基因编码的膜糖蛋白进行调控。氯吡格雷在肝脏中的第 1 步代谢主要催化酶有 CYP2C19、CYP1A2、CYP286 等基因编码的同工酶;第 2 步代谢主要由 CYP3A4、CYP286、CYP2C19、CYP2C9 等基因编码的同工酶催化 M1。由此可见 CYP3A4、CYP2C19 酶是氯吡格雷在肝脏中氧化代谢的关键酶。筛查 CYP2C19 基因的多态性可以为临床医生制订剂量方案和监测技术提供依据,以降低接受氯吡格雷治疗的患者发生药物不良反应的风险。CYP2C19 基因多态性检测在指导临床患者使用氯吡格雷抗血小板用药方面具有极大的临床价值^[16]。

针对不同的 CYP2C19 代谢类型,患者的用药方案有所区别:(1)超快代谢型患者如果按照常规剂量的氯吡格雷(75 mg/d)给药时,会加大其出血风险,应根据其他的检测指标,适当减少剂量;(2)正常代谢型患者中,氯吡格雷在其体内代谢正常,血液中的药物活性代谢产物水平正常,建议按照常规剂量(75 mg/d)用药即可;(3)中间代谢型患者血液中的氯吡格雷活性代谢产物水平稍低,如果按照常规剂量用药,可能会存在疗效不佳的情况,应根据其他的检测指标,必要时加大药物剂量,具体的用药方案需结合临床;(4)慢代谢型患者血液中的药物活性代谢产物水平低,如果按照常规剂量用药,可能会存在疗效不佳的情况,建议改用普拉格雷或替卡格雷,具体的用药方案需结合临床。

心脑血管疾病的发病率呈逐年升高趋势,循证医学的数据已证明,如果能合理使用治疗药物,可降低不良心脑血管事件发生风险,患者的预后可能得到明显改善^[17]。药物疗效的个体差别由多种因素及原因影响,最直接及最主要的原因就是遗传因素。那么遗传因素的差异主要体现在个体的药物代谢酶、受体、转运蛋白及作用靶点的基因多态性,基因多态性与个体间的药物疗效、药物的不良反应差异密切相关^[18]。随着药物基因相关位点检测技术的不断发展,临床有望实现精准诊疗,为患者选定合适、安全、经济的个体化治疗方案^[19-20]。

参考文献

- [1] 徐婷玲,周脉耕,刘江美,等. 1990 年与 2019 年中国居民归因于高血压的死亡负担分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2022,30(5):327-331.
- [2] 黄青,阿基业,周国华. 基于药物代谢组学的个体化医疗研究进展[J]. 药学学报,2014,49(11):1491-1497.
- [3] 谢秋芬,种姗,胡琨,等. 国内外药物基因组学相关指南的现状[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(16):1954-1957.
- [4] 林芬,吴泳浩,许嘉欣,等. 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[J]. 检验医学与临床,2020,17(23):3420-3424.
- [5] 刘超宇,黄力维,潘秀虹,等. 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[J]. 检验医学与临床,2023,20(7):870-875.
- [6] 王聪,李娟. NPPA 基因多态性与相关 (下转第 1353 页)

stability[J]. Front Neurol, 2021, 12: 622869.

[10] AHN S H, BURKETT A, PAZ A, et al. Systemic inflammatory markers of persistent cerebral edema after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 199.

[11] KAYNAR M Y, TANRIVERDI T, KAFADAR A M, et al. YKL-40 levels in the cerebrospinal fluid and serum of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results[J]. J Clin Neurosci, 2005, 12(7): 754-757.

[12] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 1006-1021.

[13] 中华医学会神经外科学分会. 脑血管痉挛防治神经外科专家共识[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(31): 2161-2165.

[14] 刘仁杰. 全身免疫炎症指数与颅内动脉瘤患者 Hunt-Hess 分级的相关性分析[D]. 长春: 吉林大学, 2022.

[15] 邢文艾, 陈焕雄, 彭俊, 等. 颅内动脉瘤患者手术前后血清 Hcy, SICAM-1 及 MMP-9 变化与脑血管痉挛的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(14): 1477-1481.

[16] 吴瑞, 范瑞明. 微小 RNA 在蛛网膜下腔出血后继发性脑损伤中的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(1): 105-107.

[17] 孙悦华. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血脑血管痉挛的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2018, 18(6): 545-548.

[18] LORENTE L, MARTÍN M M, GONZÁLEZ-RIVERO A F, et al. Nonsurviving patients with severe traumatic brain injury have maintained high serum sCD40L levels [J]. World Neurosurg, 2019, 126: e1537-e1541.

[19] HAMZEH-COGNASSE H, MANSOUR A, REIZINE F, et al. Platelet-derived sCD40L: specific inflammatory marker for early-stage severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection[J]. Virol J, 2021, 18(1): 211.

[20] 吴锦涛, 陈浩, 温旺荣. 血清 YKL-40 联合 AFP 与 AST 对肝细胞癌的 diagnostic 价值[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(13): 2268-2273.

[21] ROSÉN C, ANDERSSON C H, ANDREASSON U, et al. Increased levels of chitotriosidase and YKL-40 in cerebrospinal fluid from patients with alzheimer's disease [J]. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2014, 4(2): 297-304.

[22] 代传国, 瞿群威. 内热针治疗早中期膝关节关节炎的疗效观察及对血清 IL-1 β 、YKL-40 水平的影响[J]. 上海针灸杂志, 2023, 42(5): 526-530.

[23] 王龙, 赵学敏, 袁肖征, 等. 急性脑梗死患者血清 sCD40L、YKL-40 水平变化[J]. 山东医药, 2016, 56(15): 55-56.

[24] 黄佳, 吴裕臣, 洪道俊, 等. 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛危险因素探讨[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(6): 368-370.

[25] 欧阳红玲, 田尧宇, 郝春雪. 脑血管痉挛对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者认知水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(27): 111-115.

(收稿日期: 2023-10-28 修回日期: 2024-02-08)

(上接第 1348 页)

易感疾病的研究进展[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(8): 1291-1292.

[7] 黄昌日, 郑明善, 金文俊. 降压药物相关基因组学研究进展[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(6): 125-128.

[8] 刘泽, 郝言, 张薇, 等. 肾上腺素 β 受体基因、G 蛋白基因和 CYP2D6 基因多态性对美托洛尔导致脂代谢异常的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(6): 693-695.

[9] 程樊, 李秀华, 张弛, 等. ADD1 基因 Gly460Trp 多态性与原发性高血压发病相关性的 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(6): 666-671.

[10] 陈真真, 蔡军. osa-miR168a-5p 靶向调节人源 ADD1 及 E2F2 基因表达的研究[J]. 医学信息, 2020, 33(11): 64-66.

[11] 徐蕾, 张园月, 陶宁. 油田作业人员职业紧张、ADD1 基因和 β 2-AR 基因多态性与高血压关系研究[J]. 现代预防医学, 2019, 46(16): 2925-2929.

[12] 毛建云. CYP2C9 及 CYP2C19 基因多态性对心血管药物临床应用的指导价值[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.

[13] 何旭, 解染, 周双, 等. CYP2C9 及 CYP2C19 基因多态性与塞来昔布健康受试者的药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(16): 2373-2377.

[14] 余汉忠, 李磊, 董勃, 等. AGTR1(A1166C) 基因多态性对高血压患者检验指标的影响[J]. 临床检验杂志, 2023, 41(3): 180-185.

[15] ZHANG H, MO X B, ZHOU Z Y, et al. Associations among NPPA gene polymorphisms, serum ANP levels, and hypertension in the Chinese Han population [J]. J Hum Hypertens, 2019, 33(9): 641-647.

[16] 刘胜泉, 陈小利, 王菲菲, 等. CYP2C19 及 ApoE 基因多态性与 ACS 患者氯吡格雷抵抗的相关性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(14): 1758-1762.

[17] 冯淳, 甄拴平, 王华, 等. 降压药物基因多态性在高血压患者中的分布[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(22): 3290-3296.

[18] 肖智林, 楚志文, 杨梅, 等. 药物基因组学导向高血压个体化用药的临床研究[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(10): 850-854.

[19] 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.

[20] 聂晶, 卓晓青, 刘畅, 等. 高血压合并冠状动脉粥样硬化性心脏病药物基因组学研究进展[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(6): 537-544.

(收稿日期: 2023-10-12 修回日期: 2024-01-17)