

不同稳定剂配制的三种精浆生化质控品的性能评价*

石汉振^{1,2}, 陈雨薇³, 欧财文¹, 王建兵¹, 柯培锋¹

(1. 广东省中医院检验科, 广东广州 510120; 2. 广州市天河区中医医院检验科, 广东广州 510120;

3. 南方医科大学附属里水医院检验科, 广东佛山 528200)

摘要:目的 为配制精浆生化质控品选择最佳稳定剂并对配制的质控品进行多项性能评价,以期获得结果稳定的精浆生化质控品。方法 用三种不同稳定剂配制方案(乙二醇/丙二醇/丙三醇+氯霉素)进行质控品配制,通过精浆生化检测项目(包括中性 α -葡萄糖苷酶、柠檬酸、果糖、锌)进行质控品的性能评价,从而选择最佳稳定剂方案。结果 均匀性试验中显示, $F>2.39$ (临界值),差异有统计学意义($P<0.05$)。 $S_s\leq 0.3\delta$ 准则分析显示,以乙二醇为稳定剂制备的精浆中性 α -葡萄糖苷酶质控品 $S_s>0.3\delta$,存在瓶间差异;其余质控品 $S_s<0.3\delta$,无瓶间差异。稳定性试验显示,配制质控品 $t<2.57$ (临界值),稳定性较好。常规质控监测显示,3种方案的月质控数据均匀分布在 $\pm 3s$ 范围内,CV值的变化也均在15%以内,其中丙二醇组 CV值最小,均小于10%。结论 加入乙二醇的质控品精浆中性 α -葡萄糖苷酶的水平存在瓶间差异,可能是人员操作不当引起的。加入丙二醇的质控品各项目检测的稳定性最佳,三种质控品性能评价结果均符合临床要求。

关键词:精浆生化质控品; 均匀性; 稳定性; 常规质控监测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.15.009

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2019)15-1826-05

文献标识码:A

Performance evaluation of three quality control products prepared with different stabilizers for biochemical tests of seminal plasma*

SHI Hanzhen^{1,2}, CHEN Yuwei³, OU Caiwen¹, WANG Jianbing¹, KE Peifeng¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong 510120, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianhe District, Guangzhou, Guangdong 510120, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Lishui Hospital Affiliated to Southern Medical University, Foshan, Guangdong 528200, China)

Abstract: Objective To select the best stabilizer for the preparation of quality control products for the biochemical tests of seminal plasma and evaluate its homogeneity, stability as well as monitor its routine quality control data to gain stable seminal plasma biochemical quality control products. **Methods** Three different stabilizer formulation schemes (ethylene glycol/propylene glycol/glycerol+chloramphenicol) were used to prepare quality control products. The performance of quality control products was evaluated by semen biochemical test items (including neutral alpha-glucosidase, citric acid, fructose and zinc), and the best stabilizer scheme was selected. **Results** The results of ANOVA demonstrated that the F of self-made seminal plasma biochemical quality control products were over critical value 2.39, which were statistically significant ($P<0.05$). The quality control products of the plasma neutral alpha-glucosidase used glycol as stabilizers, the measurement data was $S_s>0.3\delta$, suggesting that there was a between-bottle difference in those quality control products. The other indicators were $S_s\leq 0.3\delta$, showing no between-bottle difference in those items. The results of the t-test analysis were performed between day 8, 15, 22, 29, 36 and 1, which had inferior results compared with critical value 2.57, showing that self-made seminal plasma biochemical quality control products have better stability and can maintain for 36 d. The routine quality control monitoring data showed that the measured quality control data of self-made quality control products were uniformly distributed within the range of $\pm 3s$, and the change of CV value was within 15%, the CV value of propylene glycol group was within 10%. **Conclusion**

* 基金项目:广东省中医院朝阳人才计划项目(E42703)。

作者简介:石汉振,男,副主任技师,主要从事男性学检验技术及辅助生殖实验室技术研究。

本文引用格式:石汉振,陈雨薇,欧财文,等.不同稳定剂配制的三种精浆生化质控品的性能评价[J].国际检验医学杂志,2019,40(15):

The test results of neutral alpha-glucosidase in the quality control product plasma added with ethylene glycol is different between bottles, which may be caused by improper operation of personnel. Propylene glycol was added to the quality control products and the stability of each item was the best. The performance evaluation results of the three quality control products met the clinical requirements.

Key words: seminal plasma biochemical quality control products; homogeneity; stability; routine quality control monitoring

精浆分析是一项用于评估男性生殖能力的重要的检验项目,其检测的项目涵盖许多用于诊断男性不育和男性生殖系统疾病的生化标志物^[1]。精浆生化项目检测的准确性对于临床的诊疗判断尤为重要。但是,精浆生化质控品价格昂贵和结果稳定性欠佳等原因导致精浆生化质控品尚未广泛应用于临床;缺乏相应的室内质控标准操作程序文件又导致临床精浆生化分析标准化和质量控制工作难以开展^[2]。同一实验室内部或不同实验室之间精浆生化分析结果存在很大的差异^[3],结果的可信度备受怀疑。自 2004 年以来精浆生化分析标准化和质量控制引起国内外男科专家重视^[4-6],国内外的男科实验室一直致力于精浆生化分析标准化和质量控制研究,但国内尚未研制出均匀、稳定、价廉的质控品。有文献报道,乙二醇、丙三醇是较好的质控品稳定剂,1,2-丙二醇是良好的防冻剂和除冰剂、氯霉素是良好的抑菌剂,因此常常作为临床试验中蛋白类项目质控品的稳定剂及抑菌剂^[7-13]。但是这些试剂用于精浆生化质控品的配制尚未见报道,配制后精浆生化质控品的性能是否能满足要求也不清楚。因此,本课题组采用乙二醇、丙二醇、丙三醇作为稳定剂配制精浆生化质控品,对其均匀性、稳定性以及实验室常规质控监测进行评价,以期获得配制精浆生化质控品的最佳配制方法,助力精浆生化室内质控工作的开展,提高结果的准确性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采集 2017 年 10 月至 2018 年 3 月于广东省中医院进行体检的健康男性的精液标本。要求受检者禁欲 2~7 d^[14],于取精室手淫取精,收集一次射精的全部精液于清洁、无毒、密闭的容器内,置 37 °C 水浴箱中待液化^[15]。纳入及排除标准:选取常见传染病(乙型肝炎、丙型肝炎、梅毒、HIV)筛查结果为阴性的男性精液作为标本,剔除生殖道或泌尿道慢性炎症、遗传性疾病、生殖器质性疾病患者的标本。

1.2 仪器与试剂 主要的检测仪器为美国 Awareness 公司 Chemwell BRED 2900 型全自动精浆生化免疫分析仪。检测试剂包括传染病检测试纸条(艾博生物医药公司生产)、氯霉素(青岛海博生物公司生产)、乙二醇(国药集团化学试剂厂生产)、丙二醇(无锡亚泰化工生产)、丙三醇(无锡亚泰化工生产)。

1.3 方法

1.3.1 提取精浆 将多份检测后废弃的精液标本用 4 000×g 离心 15 min,取上层精浆。混合 10~15 份

不同受试者的精浆用于制备质控品。为了避免精液液化不良对吸样的影响,需剔除精液液化不良、严重黏稠的标本。离心后精浆不能有浑浊或絮状沉淀。

1.3.2 传染病筛查 用乙肝表面抗原、丙肝抗体、梅毒螺旋体抗体、HIV 抗体检测试纸条(金标法)检测混合后的精浆标本是否含有相关传染病病毒的抗原或抗体。留取筛查结果阴性的标本待用。

1.3.3 补体灭活处理 将传染病筛查结果为阴性的精浆标本置于 56 °C 的水浴中 30 min,以期进一步灭活病毒^[16-17]。

1.3.4 实验分组 根据实验中待测精浆质控品中加入稳定剂的种类分成 A、B、C 三组,分别添加占精浆 30% 的乙二醇、丙二醇、丙三醇作为稳定剂,三组质控品中均加入 5% 的氯霉素溶液作为抑菌剂,然后立即用漩涡振荡器将其充分混匀。

1.3.5 分装保存 将制好的精浆生化质控品分装于子弹头离心管中,每管 400 μL,每次制作 150 个,置于 -20 °C 冰箱冰冻保存。

1.3.6 用全自动精浆生化分析仪进行检测 检测项目包括中性 α-葡萄糖苷酶、柠檬酸、果糖、锌。

1.3.7 自主研发精浆生化质控品的性能评价方法 根据 CNAS-GL03《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》^[18]和《国际参考实验室能力验证样品的均匀性评价》^[19]对质控品进行均匀性、稳定性评价以及常规质控监测。(1)均匀性检验:随机抽取 A、B、C 三组的质控品各 10 管,室温下溶解,在仪器稳定的状态下连续检测每管质控品 3 次,分别检测精浆中性 α-葡萄糖苷酶、柠檬酸、果糖、锌并记录所测数据。(2)稳定性检验:分别于第 1、8、15、22、29、36 天随机抽取每个批次的 A、B、C 组质控品各 4 支,将其置于液氮罐中保存^[20]。第 37 天,将定期抽取的质控品从液氮罐中取出,置于室温下溶解,在仪器稳定的状态下连续检测每管质控品 3 次,分别检测精浆中性 α-葡萄糖苷酶、柠檬酸、果糖、锌的水平并记录数据。第 1 天使用广东省男科实验室室间质评标本作为标准品进行参考标准对照。(3)精浆生化分析质控常规监测:①每天取出 A、B、C 三组的一个质控品随当日标本进行精浆生化分析,检测精浆中性 α-葡萄糖苷酶、柠檬酸、果糖、锌的水平并记录数据,连续检测 3 个月。②依照即刻法绘制质控图^[21],当检测完 3 次后,将测定值从小到大排列: $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ (X_1 为最小值, X_n 为最大值, n 为次数)。计算 \bar{x} 和 s , 然后计算标准差指数

(SDI)上限和 SDI 下限,查表,判定结果。依此类推,当检测完 20 次后绘出质控图,进入常规质控。

1.4 统计学处理 (1)均匀性检验采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,将测定结果进行单因子方差分析,若 F 小于自由度为 (f_1, f_2) 及给定显著性水平 α (通常 $\alpha = 0.05$) 的临界值 $F_{\alpha}(f_1, f_2)$, 则表明质控品的均匀性良好。当测量数据样品内均方 MS_2 和样品间均方 MS_1 非常小,所计算出的 F 超过临界值时,为获得更客观的统计结果,用 $S_s \leq 0.3\delta$ 准则分析,若 $S_s \leq 0.3\delta$, 则表明质控品的均匀性良好。(2)稳定性检验采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,将测定结果

进行 t 检验,若 t 小于自由度为 $(n-1)$ 及给定显著性水平 α (通常 $\alpha = 0.05$) 的临界值 $t_{\alpha(n-1)}$, 则表明质控品的稳定性良好。

2 结果

2.1 均匀性检验 A、B、C 组精浆生化质控品 F 均大于 2.39 (临界值), $P < 0.05$, 差异有统计学意义。进一步用 $S_s \leq 0.3\delta$ 准则分析显示, A 组质控品中精浆中性 α -葡萄糖苷酶 $S_s > 0.3\delta$, 其余各组精浆生化质控品均 $S_s < 0.3\delta$ 。因此,只有 A 组质控品中的精浆中性 α -葡萄糖苷酶存在明显的瓶间差异。见表 1、2。

表 1 精浆生化质控品单因素方差分析结果

项目	A 组		B 组		C 组	
	\bar{x}	$F(P)$	\bar{x}	$F(P)$	\bar{x}	$F(P)$
果糖(g/L)	2.18	6.59(<0.001)	2.26	18.63(<0.001)	2.36	22.35(<0.001)
锌(mmol/L)	2.04	2.84(0.02)	1.97	237.50(<0.001)	2.25	64.89(<0.001)
柠檬酸(mmol/L)	20.61	10.64(<0.001)	23.69	8.63(<0.001)	24.64	14.57(<0.001)
中性 α -葡萄糖苷酶(U/L)	12.17	27.97(<0.001)	16.48	21.20(<0.001)	17.88	4.13(0.004)

表 2 精浆生化质控品 $S_s \leq 0.3\delta$ 准则分析结果

项目	A 组		B 组		C 组	
	S_s	0.3δ	S_s	0.3δ	S_s	0.3δ
果糖(g/L)	0.17	1.05	0.09	2.31	0.09	2.34
锌(mmol/L)	0.20	1.07	0.28	1.09	0.15	1.79
柠檬酸(mmol/L)	0.46	4.19	0.28	5.17	0.67	2.75
中性 α -葡萄糖苷酶(U/L)	1.41	0.80	0.68	1.18	0.36	2.19

表 4 精浆锌质控品稳定性检验结果(t)

项目	A 组	B 组	C 组
第 1 天 vs. 第 8 天	2.20	2.24	1.21
第 1 天 vs. 第 15 天	2.22	2.24	0.36
第 1 天 vs. 第 22 天	2.23	2.24	0.56
第 1 天 vs. 第 29 天	2.45	2.21	2.56
第 1 天 vs. 第 36 天	2.23	2.00	0.30

表 5 精浆柠檬酸质控品稳定性检验结果(t)

项目	A 组	B 组	C 组
第 1 天 vs. 第 8 天	0.01	0.28	0.43
第 1 天 vs. 第 15 天	0.12	1.58	0.27
第 1 天 vs. 第 22 天	1.03	1.33	0.72
第 1 天 vs. 第 29 天	1.50	0.11	0.01
第 1 天 vs. 第 36 天	1.10	1.67	0.62

表 3 精浆果糖质控品稳定性检验结果(t)

项目	A 组	B 组	C 组
第 1 天 vs. 第 8 天	2.22	2.24	2.25
第 1 天 vs. 第 15 天	2.23	1.00	2.24
第 1 天 vs. 第 22 天	2.23	2.23	2.23
第 1 天 vs. 第 29 天	2.23	2.24	2.23
第 1 天 vs. 第 36 天	2.23	2.24	2.23

表 6 精浆中性 α -葡萄糖苷酶质控品稳定性检验结果(t)

项目	A 组	B 组	C 组
第 1 天 vs. 第 8 天	0.95	0.93	0.81
第 1 天 vs. 第 15 天	0.92	0.75	1.27
第 1 天 vs. 第 22 天	1.18	0.10	0.00
第 1 天 vs. 第 29 天	1.60	0.27	0.91
第 1 天 vs. 第 36 天	0.97	1.52	1.29

2.2 稳定性检验 A、B、C 组精浆生化质控品第 8、15、22、29、36 天的质控数据与第 1 天的质控数据进行 t 检验分析的结果均小于临界值 $t_{0.05(5)}$ (为 2.57)。说明各组精浆生化质控品稳定性均符合要求。见表 3~6。

表 7 精浆生化质控品常规质控监测

项目	A 组		B 组		C 组	
	$\bar{x} \pm s$	CV(%)	$\bar{x} \pm s$	CV(%)	$\bar{x} \pm s$	CV(%)
果糖(g/L)	2.18 \pm 0.28	12.63	2.26 \pm 0.17	7.44	2.36 \pm 0.33	13.90
锌(mmol/L)	2.04 \pm 0.15	7.23	1.97 \pm 0.13	6.81	2.25 \pm 0.15	6.78
柠檬酸(mmol/L)	20.61 \pm 0.70	3.38	23.69 \pm 1.45	6.14	24.64 \pm 1.10	4.47
中性 α -葡萄糖苷酶(U/L)	12.17 \pm 0.94	7.74	16.48 \pm 0.99	6.01	17.88 \pm 0.78	4.38

2.3 常规质控监测 对自制精浆生化质控品连续进行3个月的常规质控监测,得到约20个质控数据,见图1、表7。质控数据显示,以乙二醇、丙二醇、丙三醇为稳定剂制备的精浆生化质控品结果均分布在 $\pm 3s$

范围内,CV值的变化均在15%以内。试验发现B组的常规质控CV值均在10%以内,各个项目的稳定性最好。

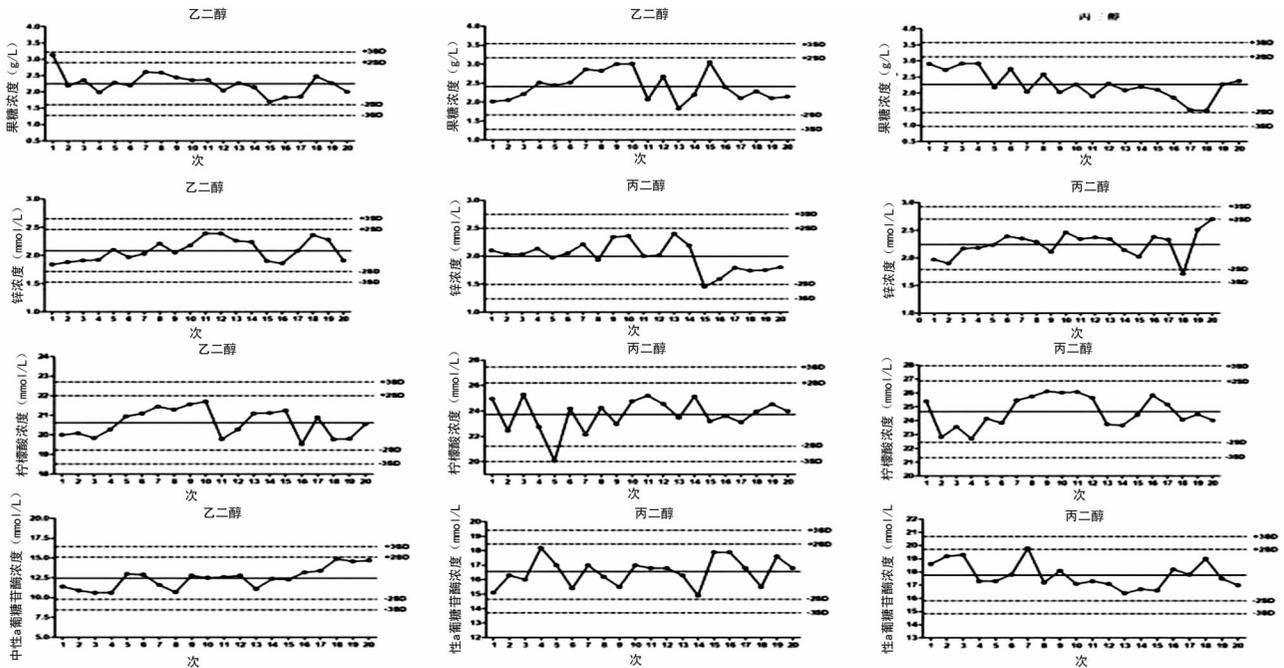


图1 各检测项目的质控情况

3 讨论

目前男科实验室质量控制措施薄弱,实验室间精浆生化结果存在较大差异,主要原因是缺乏相应质控品或质控品正在研发过程中^[22]。所以,积极开展精浆生化质控品的研究,不仅有利于提高精浆生化结果的准确度,为临床提供准确可靠的结果,同时也可以减少实验室质量控制成本,符合男科实验室质量控制发展的迫切需求,具有巨大的社会和经济价值。

大量研究显示^[7-13],乙二醇和丙三醇、1,2-丙二醇作为质控品稳定剂,氯霉素作为抑菌剂,常常被用于制备蛋白类检测项目的质控品,而精浆生化项目恰好大多为蛋白类物质。本研究用文件CNAS-GL03提供的2种均匀性统计方法评价质控品均匀性。本实验中单因素方差分析结果显示,在 $\alpha=0.05$ 显著性水平,配制的精浆生化质控品都存在瓶间差异。但是,由于测量数据的样品内均方MS2非常小,应进一步用 $S_s \leq 0.3\delta$ 准则进行均匀性分析。由于精浆生化项目为新开展的项目,实验室目前尚无能力评价标准偏差目标值。为此,本研究参照生化项目的能力评价标准偏差目标值的计算方法^[23]:总误差(Tea)为参考生化项目的最大变异系数即30%,偏差(Bias)视为0,从而进行精浆生化项目的 δ 值计算, $\delta = (Tea - |Bias|) / CV$ 。因此,可见以乙二醇为稳定剂配制的精浆质控品在中性 α -葡萄糖苷酶项目上均匀性较差,而以丙二醇、丙三醇为稳定剂配制的精浆生化质控品在各项中均匀性良好。

精浆生化常规质控监测数据显示,以乙二醇、丙二醇、丙三醇为稳定剂配制的精浆生化质控品测定的质控数据均均匀分布在 $\pm 2s$ 范围内,CV值的变化均在15%^[24]以内。但目前卫生部临检中心对精浆生化项目CV值没有明确的规定,因此结合项目的特点参照类似的生化项目(按靶值 $\pm 15\%$)进行评价,但下一步研究应根据不同的项目将不同CV值进行区分。因此,以乙二醇、丙二醇、丙三醇为稳定剂配制的精浆生化质控品用于果糖、锌、柠檬酸、中性 α -葡萄糖苷酶检测的稳定性均良好。

自配质控品与商品化精浆生化质控品相比,其明显优势就是不受运输条件影响,能有效避免运送过程中的不确定因素对质控品造成的影响。本研究对收集到的标本进行了56℃水浴加热的处理,有效灭活了精浆中的病毒成分,确保了自制精浆生化质控品不含传染性病毒^[16-17]。

另外,在制作过程中用漩涡振荡器充分混匀以尽量缩小瓶间差异,并以小剂量分装保存,单次测定完可随即丢弃,避免了由多次使用过程带来的反复冻融造成质控品降解的情况。同时,自制精浆生化质控品均为人源精液,从而避免了额外的基质效应。但是,自制质控品并不能完全排除实际操作中的偶然误差而导致的瓶间差增加,因此,为了保证较小的瓶间差异,在制备质控品时应严格按照实验操作规程进行操作。

4 结论

乙二醇组质控品精浆中性 α -葡萄糖苷酶的检测

水平存在瓶间差异,可能是人员操作不当引起的。丙二醇组在精浆生化各项目质控中稳定性最佳,三种质控品性能评价结果均符合临床要求,值得临床实验室推广使用。

参考文献

[1] JAYARAMAN V, GHOSH S, SENGUPTA A, et al. Identification of biochemical differences between different forms of male infertility by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy[J]. J Assist Reprod Genet, 2014, 31(9):1195-1204.

[2] 陆金春. 精液分析标准化与质量控制所面临的问题和解决措施[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(9):641-645.

[3] KEEL B A. 精液分析标准化的重要性与紧迫性[J]. 中华男科学杂志, 2005, 11(2):85-90.

[4] 黄宇烽, LI P S. 精液分析标准化刻不容缓[J]. 中华男科学杂志, 2005, 11(2):83-84.

[5] KEEL B A. How reliable are results from the semen analysis[J]. Fertil Steril, 2004, 82(1):41-44.

[6] BRAZIL C, SWAN S H, DROBNIS E Z, et al. Standardized methods for semen evaluation in a multicenter research study[J]. J Androl, 2004, 25(4):635-644.

[7] PREMACHANDRA P, WOOD P L, HILL P G, et al. Preparation and stability of low-cost liquid quality-control serum stabilized with ethanediol[J]. Clin Chem, 1987, 33(6):851-852.

[8] 王念跃. 谷丙转氨酶液体质控血清的制备[J]. 临床检验杂志, 1989, 7(3):164.

[9] 戴卉, 钟志敏, 周小棉, 等. 肿瘤标志物质控血清的研制及其初步应用[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(19):2557-2558.

[10] 孙关忠, 倪方荣. 液体质控血清的制备及其稳定性评价[J]. 临床检验杂志, 1991, 6(1):4-6.

[11] JOHANSEN C, USHER P A, KJELLERUP R B, et al. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. [J]. Br J Dermatol, 2009, 160(2):319-324.

[12] 滑艳, 常若云, 周爱华, 等. 液体质控血清的制备及稳定性观察[J]. 现代检验医学杂志, 2000, 15(3):42.

[13] Clinical and Laboratory Standards Institute. Statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions: C24-A3[S]. 3rd ed. Wayne, PA: CLSI, 2006.

[14] 王丽, 许成岩, 陈子江, 等. 禁欲时间对人类精液参数的影响[J]. 中国男科学杂志, 2007, 21(8):21-23.

[15] 张东梅, 徐韞健, 廖伟娇, 等. 对精液分析的规范化和质量控制探讨[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(1):129-131.

[16] 袁霖, 马丽英, 邓素英, 等. HIV 病毒对温度敏感性的实验研究[J]. 中国病毒学杂志, 2008, 10(2):95-97.

[17] 鄢心革, 郑焕英, 李杰, 等. 不同温度对 SARS 冠状病毒抗原性灭活效果的研究[J]. 华南预防医学, 2003, 29(3):61-63.

[18] 中国合格评定国家认可委员会. 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南: CNAS-GL003:2018[S/OL]. (2018-03-01)[2018-03-29]. <https://www.cnas.org.cn/fwzl/nlyz-zl/nlyzxcgzcyl/889734.shtml>.

[19] 林海标, 黄小亭, 张乔轩, 等. 国际参考实验室能力验证样品的均匀性评价[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(9):696-699.

[20] 李绮, 李莹, 张鹏, 等. 超声-液氮冻融处理对灵芝孢子粉多糖提取的影响[J]. 辽宁大学学报(自然科学版), 2004, 31(1):81-82.

[21] 秦国天, 孙玉芬. 即刻法室内质控的应用[J]. 临床输血与检验, 2003, 5(3):223-224.

[22] 朱卫中, 叶明健, 李彩霞, 钱芳. 精子质控品的研制与应用[J]. 中国男科学杂志, 2010, 24(9):43-46.

[23] 袁康庄, 高月亭. 不同允许总误差评价临床生化项目与用 σ 理论对质控进行管理[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(21):31-34.

[24] WILSON J F. Survey of reference ranges and clinical measurements for psychoactive drugs in serum[J]. Ther Drug Monit, 2003, 25(2):243-247.

(收稿日期:2019-01-25 修回日期:2019-03-28)

(上接第 1825 页)

阿托伐他汀钙治疗高脂血症合并高血压的疗效比较[J]. 中国老年学, 2015, 24(8):2017-2019.

[9] 闫洪娟, 谢悦陶, 刘光, 等. 自发性高血压大鼠血液中 SOD、MDA、NO、ET 的变化及瑞舒伐他汀干预的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(16):1727-1730.

[10] ZHANG B, LI M, WANG L, et al. The association between the polymorphisms in a sodium channel gene SCN7A and essential hypertension: a case-control study in the northern Han Chinese[J]. Ann Hum Genet, 2015, 79(1):28-36.

[11] YANG M, ZHAO J, XING L, et al. The association between angiotensin-converting enzyme 2 polymorphisms and essential hypertension risk: A meta-analysis involving 14 122 patients [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2015, 16(4):1240-1244.

[12] 叶张章, 吴敏, 梁毓源. 原发性高血压患者胆红素及氧化应激水平与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中国循证心血管

医学杂志, 2017, 9(9):1040-1044.

[13] 黄敏, 李丽军, 赵旦. 瑞舒伐他汀对血脂正常原发性高血压患者氧化应激的影响[J]. 中南药学, 2015, 13(5):537-540.

[14] 贾杰芳, 刘玉美, 杨文东, 等. 原发性高血压并发颈动脉粥样硬化患者血清 HCY 水平与氧化应激的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(10):80-81.

[15] 闫洪娟, 谢悦陶, 刘光, 等. 瑞舒伐他汀对自发性高血压大鼠心肌组织 SOD、MDA、NO、ET 的影响[J]. 大连医科大学学报, 2015, 69(3):232-236.

[16] 白晟遥, 刘英, 张虹, 等. 瑞舒伐他汀对高血压伴血脂异常患者的炎症因子、胰岛素抵抗以及血管内皮功能的疗效[J]. 心血管康复医学杂志, 2015, 24(6):647-650.

[17] 张津津, 高佩珍. 瑞舒伐他汀联合奥美沙坦对高血压患者的疗效及对 ET-1 的影响[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(10):1474-1477.

(收稿日期:2019-01-05 修回日期:2019-03-29)