

• 论 著 •

7 个高血压药物相关基因的多态性在 582 例汉族高血压患者中的分布*

喻 晶, 杨 璐, 张舒琼, 王 秋, 姜 航
 北京大学深圳医院检验科, 广东深圳 518029

摘要:目的 研究 7 个高血压药物相关基因的多态性在汉族高血压患者中的分布, 为高血压患者的个体化治疗提供依据。方法 以 2017 年 8 月至 2019 年 4 月在该院住院的 582 例汉族高血压患者为研究对象, 采用多重荧光定量 PCR 方法检测 WHO 推荐的 5 类治疗高血压药物的 7 个相关基因的多态性, 研究其基因在高血压患者中的频率分布情况, 分析其不同性别和不同地域的分布。结果 582 例高血压患者 CYP2D6 * 10、ADRB1(1165G>C)、CYP2C9 * 3、AGTR1(1166A>C)、ACE(I/D)、NPPA(T2238C)、CYP3A5 * 3 基因的突变率分别为 55.76%、74.14%、3.69%、4.55%、33.33%、1.03%、72.94%。354 例男性和 228 例女性高血压患者相比, 7 个高血压药物相关基因的突变率差异均无统计学意义($P>0.05$)。582 例患者按照地域分为东北、华东、华北、华中、华南、西南和西北 7 个区, 不同地域患者 7 个高血压药物相关基因多态性的分布频率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 高血压患者 CYP3A5 * 3、CYP2D6 * 10、ADRB1(1165G>C) 突变频率较高, 提示对钙离子拮抗剂和 β 受体阻断剂比较灵敏; NPPA(T2238C) 突变频率较低, 提示对利尿剂灵敏度相对较低。不同性别的高血压患者 7 个高血压药物相关基因多态性分布无明显差异。

关键词: 高血压; 高血压药物相关基因; 基因多态性; 个体化治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.017 中图法分类号: R554

文章编号: 1673-4130(2021)03-0325-05 文献标志码: A

Distribution of seven hypertension drug-related gene polymorphisms in 582 Han patients with hypertension*

YU Jing, YANG Lu, ZHANG Shuqiong, WANG Qiu, JIANG Hang
 Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Hospital, Peking University,
 Shenzhen, Guangdong 518029, China

Abstract: Objective To study the distribution of polymorphisms of seven hypertension drug-related genes in Han hypertension patients, and to provide a basis for individualized treatment of hypertension patients. **Methods** In this study, 582 Han patients with hypertension from August 2017 to April 2019 in the hospital were selected as the research objects. The polymorphisms of seven genes related to five kinds of antihypertensive drugs recommended by WHO were detected by multiplex fluorescent quantitative PCR. The distribution of gene frequency in patients with hypertension was studied, and the distribution in different genders and regions was analyzed. **Results** The gene mutation rates of CYP2D6 * 10, ADRB1(1165G>C), CYP2C9 * 3, AGTR1(1166A>C), ACE(I/D), NPPA(T2238C), CYP3A5 * 3 were 55.76%, 74.14%, 3.69%, 4.55%, 33.33%, 1.03% and 72.94%, respectively. There was no significant difference in mutation rate of seven hypertension drug-related genes between 354 male and 228 female patients with hypertension ($P>0.05$). Totally 582 patients were divided into seven regions according to their regions: Northeast China, East China, North China, central China, South China, Southwest China and Northwest China, there were no significant differences in the distribution frequency of seven hypertension drug-related genes polymorphisms among different regions ($P>0.05$). **Conclusion** The mutation frequencies of CYP3A5 * 3, CYP2D6 * 10 and ADRB1(1165G>C) were higher in patients with hypertension, suggesting that they were more sensitive to calcium antagonists and beta blockers; while NPPA(T2238C) mutation frequency was relatively low, suggesting that the sensitivity to diuretics was relatively low. There were no significant differences in seven hypertension drug-related genes polymorphisms distribution between different genders.

* 基金项目: 深圳市三名工程项目(SZSM201812088)。

作者简介: 喻晶, 女, 主任技师, 主要从事临床分子学研究。

本文引用格式: 喻晶, 杨璐, 张舒琼, 等. 7 个高血压药物相关基因的多态性在 582 例汉族高血压患者中的分布[J]. 国际检验医学杂志,

Key words: hypertension; hypertension drug-related gene; gene polymorphism; individualized treatment

随着生活水平的提高,高血压患病率呈逐年增高趋势,2012—2015 年 18 岁以上居民的患病率高达 27.9%^[1],已成为危害人们身体健康的常见疾病,但高血压的治疗效果差异很大,约 61% 的患者使用的降压药物不合适^[2-3]。目前,治疗高血压的药物主要分为 5 类,分别为 β 受体阻断剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、利尿剂、钙离子拮抗剂(CCB)。临床上治疗高血压主要根据经验选择药物,但是不同人群对 5 类治疗高血压药物反应不同,药物疗效和不良反应存在个体差异,其主要与药物代谢酶和药物作用靶点的基因多态性相关。本研究以 582 例汉族高血压患者为研究对象,研究与上述 5 类治疗高血压药物相关的 7 个基因 [CYP2D6 * 10、ADRB1 (1165G > C)、CYP2C9 * 3、AGTR1 (1166A > C)、ACE (I/D)、NPPA (T2238C)、CYP3A5 * 3] 多态性在高血压患者中的分布,为高血压患者的个体化治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 8 月至 2019 年 4 月在北京大学深圳医院住院的原发性高血压患者 582 例为研究对象,其中男性 354 例,女性 228 例,年龄 18~93 岁,平均(58.5±14.9)岁,均为汉族。患者纳入标准参照《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》^[4] 的诊断标准:在未使用降压药物的情况下,非同日 3 次测量血压,收缩压 \geq 140 mm Hg 和(或)舒张压 \geq 90 mm Hg;年龄 \geq 18 周岁。582 例患者中有 38 例未查询到地域信息,剔除观察,对其余 544 例纳入病例的基因多态性地或分布进行统计。地域按 7 大自然地理分区,其中东北 58 例,华东 74 例,华北 16 例,华中 121 例,华南 206 例,西南 29 例,西北 40 例。

1.2 仪器与试剂 核酸提取仪(Lab-Aid 820,厦门致善生物科技股份有限公司),微量紫外分光光度仪[SMA4000,美林恒通(北京)仪器有限公司],荧光定量 PCR 扩增仪(FQD-96A,杭州博日科技有限公司)。全血基因组 DNA 提取试剂盒(厦门致善生物科技股份有限公司),高血压药物相关基因检测试剂盒(湖南宏灏基因生物科技股份有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 基因组 DNA 提取 采用乙二胺四乙酸二钾抗凝管采集静脉血 2 mL,取全血 200 μ L 加入核酸提取试剂条,采用核酸提取仪提取基因组 DNA,提取后 DNA 用微量紫外分光光度仪检测,其吸光度(A)₂₆₀/A₂₈₀ 为 1.75~1.90 nm,浓度为 50~100 ng/ μ L,标本的纯度和浓度均满足检测试剂盒的要求。

1.3.2 基因扩增 采用荧光定量 PCR 技术,每个标本均检测 7 个不同位点,每个位点为 1 个单独的 PCR

反应管,每管为 20.0 μ L 反应体系,其中不同基因位点的 PCR 反应液为 18.5 μ L,标本 DNA 或对照品 1.5 μ L,混匀后瞬时离心,置荧光定量 PCR 扩增仪中扩增,具体如下:37 $^{\circ}$ C 3 min,95 $^{\circ}$ C 5 min,95 $^{\circ}$ C 15 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,共 40 个循环,荧光收集 60 $^{\circ}$ C 30 s。每次扩增时设置空白对照和阳性对照。

1.3.3 结果分析 采用 PCR 荧光探针法检测 7 个高血压药物相关基因的多态性,使用 FAM 通道和 VIC 通道采集基因扩增荧光信号,循环阈值(Ct 值) \leq 34 判断为阳性,Ct 值 $>$ 34 或无 Ct 值判断为阴性。CYP2D6 * 10、CYP2C9 * 3、AGTR1 (1166A > C) 3 个位点 FAM 通道 Ct 值 \leq 34 判断为野生型纯盒子,VIC 通道 Ct 值 \leq 34 判断为突变型纯盒子,2 个通道 Ct 值均 \leq 34 判断为杂合子;ADRB1 (1165G > C)、ACE (I/D)、NPPA (T2238C)、CYP3A5 * 3 4 个位点 FAM 通道 Ct 值 \leq 34 判断为突变型纯盒子,VIC 通道 Ct 值 \leq 34 判断为野生型纯盒子,2 个通道 Ct 值均 \leq 34 判断为杂合子。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析,采用 HWE 软件进行 Hardy-Weinberg 平衡吻合度检验(χ^2 检验)。基因频率依据 Hardy-Weinberg 平衡定律采用频数计数法计算。基因型及基因频率分布的组间比较采用 χ^2 检验,行 \times 列表 χ^2 检验结果差异有统计学意义的,再采用 χ^2 检验分割判断两两差异是否有统计学意义。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因型及各基因位点频率分布情况 582 例患者的 7 个高血压药物相关基因的多态性分布,包括 β 受体阻断剂相关基因 CYP2D6 * 10、ADRB1 (1165G > C)、ARB 相关基因 CYP2C9 * 3、AGTR1 (1166A > C)、ACEI 相关基因 ACE (I/D)、利尿剂相关基因 NPPA (T2238C) 及 CCB 相关基因 CYP3A5 * 3。采用 χ^2 检验,7 个高血压药物相关基因的频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P > 0.05$)。CYP3A5 * 3、CYP2D6 * 10、ADRB1 (1165G > C) 突变频率较高,分别为 72.94%、55.76%、74.14%;NPPA (T2238C) 突变频率最低,为 1.03%;CYP2C9 * 3、AGTR1 (1166A > C)、ACE (I/D) 突变频率为 3.69%、4.55%、33.33%。见表 1。

2.2 各基因在不同性别的频率分布 582 例患者中,男性 354 例,女性 228 例。男性和女性相比,7 个高血压药物相关基因的频率分布差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 各基因在不同地域中的频率分布 582 例患者中纳入 544 例进行各基因在不同地域的频率分布研

究。经 χ^2 检验,各基因在不同地域的频率分布差异 无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 7 个高血压药物相关基因的基因型及基因位点频率分布($n=582$)

| 高血压药物 | 检测位点 | 野生型纯合子[n(%)] | 杂合子[n(%)] | 突变型纯合子[n(%)] | 基因频率(%) | |
|--------|----------------|--------------|------------|--------------|---------|-------|
| | | | | | W | M |
| β受体阻断剂 | CYP2D6 * 10 | 136(23.37) | 243(41.75) | 203(34.88) | 44.24 | 55.76 |
| | ADRB1(1165G>C) | 44(7.56) | 213(36.60) | 325(55.84) | 25.86 | 74.14 |
| ARB | CYP2C9 * 3 | 539(92.61) | 43(7.39) | 0(0.00) | 96.31 | 3.69 |
| | AGTR1(1166A>C) | 529(90.89) | 53(9.11) | 0(0.00) | 95.45 | 4.55 |
| ACEI | ACE(I/D) | 261(44.85) | 254(43.64) | 67(11.51) | 66.67 | 33.33 |
| 利尿剂 | NPPA(T2238C) | 570(97.94) | 12(2.06) | 0(0.00) | 98.97 | 1.03 |
| CCB | CYP3A5 * 3 | 41(7.04) | 233(40.03) | 308(52.92) | 27.06 | 72.94 |

注:W 表示野生型基因,M 表示突变型基因。

表 2 7 个高血压药物相关基因的基因型及基因位点在不同性别中的频率分布

| 高血压药物 | 检测位点 | 性别 | 野生型纯合子 [n(%)] | 杂合子 [n(%)] | 突变型纯合子 [n(%)] | 基因频率(%) | | χ^2 | P | | |
|--------|----------------|----|------------------|---------------|------------------|---------|-------|----------|-------|-------|-------|
| | | | | | | W | M | | | | |
| β受体阻断剂 | CYP2D6 * 10 | 男 | 85(24.01) | 146(41.24) | 123(34.75) | 44.63 | 55.37 | 0.111 | 0.739 | | |
| | | 女 | 51(22.37) | 97(42.54) | 80(35.09) | 43.64 | 56.36 | | | | |
| | ADRB1(1165G>C) | 男 | 32(9.04) | 127(35.88) | 195(55.08) | 26.98 | 73.02 | | | 1.179 | 0.278 |
| | | 女 | 12(5.26) | 86(37.72) | 130(57.02) | 24.12 | 75.88 | | | | |
| ARB | CYP2C9 * 3 | 男 | 328(92.66) | 26(7.34) | 0(0.00) | 96.33 | 3.67 | 0.002 | 0.961 | | |
| | | 女 | 211(92.54) | 17(7.46) | 0(0.00) | 96.27 | 3.73 | | | | |
| | AGTR1(1166A>C) | 男 | 319(90.11) | 35(9.89) | 0(0.00) | 95.06 | 4.94 | | | 0.646 | 0.422 |
| | | 女 | 210(92.11) | 18(7.89) | 0(0.00) | 96.05 | 3.95 | | | | |
| ACEI | ACE(I/D) | 男 | 155(43.79) | 160(45.20) | 39(11.02) | 66.38 | 33.62 | 0.065 | 0.799 | | |
| | | 女 | 106(46.49) | 94(41.23) | 28(12.28) | 67.11 | 32.89 | | | | |
| 利尿剂 | NPPA(T2238C) | 男 | 347(98.02) | 7(1.98) | 0(0.00) | 99.01 | 0.99 | 0.032 | 0.859 | | |
| | | 女 | 223(97.81) | 5(2.19) | 0(0.00) | 98.90 | 1.10 | | | | |
| CCB | CYP3A5 * 3 | 男 | 20(5.65) | 148(41.81) | 186(52.54) | 26.55 | 73.45 | 0.236 | 0.627 | | |
| | | 女 | 21(9.21) | 85(37.28) | 122(53.51) | 27.85 | 72.15 | | | | |

注:W 表示野生型基因,M 表示突变型基因。男性 354 例,女性 228 例。

表 3 7 个高血压药物相关基因的基因型及基因位点在不同地域中的频率分布(%)

| 地域 | n | CYP2D6 * 10 | | ADRB1 (1165G>C) | | CYP2C9 * 3 | | AGTR1 (1166A>C) | | ACE(I/D) | | NPPA (T2238C) | | CYP3A5 * 3 | |
|----------|-----|-------------|-------|--------------------|-------|------------|------|--------------------|-------|----------|-------|------------------|------|------------|-------|
| | | W | M | W | M | W | M | W | M | W | M | W | M | W | M |
| 东北 | 58 | 46.55 | 53.45 | 21.55 | 78.45 | 97.41 | 2.59 | 97.41 | 2.59 | 68.97 | 31.03 | 100.00 | 0.00 | 27.59 | 72.41 |
| 华东 | 74 | 39.19 | 60.81 | 29.73 | 70.27 | 94.59 | 5.41 | 93.92 | 6.08 | 60.81 | 39.19 | 99.32 | 0.68 | 33.78 | 66.22 |
| 华北 | 16 | 62.50 | 37.50 | 18.75 | 81.25 | 100.00 | 0.00 | 96.88 | 3.13 | 78.13 | 21.88 | 100.00 | 0.00 | 15.63 | 84.38 |
| 华中 | 121 | 42.56 | 57.44 | 30.99 | 69.01 | 95.45 | 4.55 | 96.69 | 3.31 | 63.64 | 36.36 | 98.35 | 1.65 | 28.93 | 71.07 |
| 华南 | 206 | 42.96 | 57.04 | 23.79 | 76.21 | 96.36 | 3.64 | 95.39 | 4.61 | 69.17 | 30.83 | 98.54 | 1.46 | 27.18 | 72.82 |
| 西南 | 29 | 43.10 | 56.90 | 17.24 | 82.76 | 100.00 | 0.00 | 94.83 | 5.17 | 58.62 | 41.38 | 100.00 | 0.00 | 29.31 | 70.69 |
| 西北 | 40 | 55.00 | 45.00 | 30.00 | 70.00 | 98.75 | 1.25 | 88.75 | 11.25 | 70.00 | 30.00 | 98.75 | 1.25 | 21.25 | 78.75 |
| χ^2 | | 10.443 | | 10.316 | | 7.163 | | 10.529 | | 8.683 | | 3.704 | | 7.004 | |
| P | | 0.107 | | 0.112 | | 0.306 | | 0.104 | | 0.192 | | 0.717 | | 0.321 | |

注:W 表示野生型基因,M 表示突变型基因。

3 讨 论

高血压是遗传因素、环境因素及不良生活方式等相互作用而引起的复杂疾病,是心脑血管疾病发生、发展的独立危险因素,收缩压每升高 20 mm Hg 或舒张压每升高 10 mm Hg,心脑血管疾病发生的风险倍增^[1]。目前对高血压的控制主要采取 5 大类降压药物治疗,但是不同高血压患者对相同降压药物的疗效和不良反应存在明显的个体差异,其主要与个体药物代谢酶和药物作用靶点(如受体)的遗传变异有关。本文对与 5 类治疗高血压药物相关的代谢酶和作用靶点的基因多态性进行了检测,包括 β 受体阻断剂相关基因 CYP2D6 * 10、ADRB1(1165G>C), ARB 相关基因 CYP2C9 * 3、AGTR1(1166A>C), ACEI 相关基因 ACE(I/D), 利尿剂相关基因 NPPA(T2238C), CCB 相关基因 CYP3A5 * 3^[5]。探讨与高血压药物相关的 7 个基因的多态性在 582 例高血压患者中的分布特点,以期为高血压患者的个体化治疗提供依据。

β 受体阻断剂在体内主要通过 CYP2D6 酶代谢为无活性产物,如果其编码基因 CYP2D6 * 10 发生突变,会导致酶的代谢活性降低,对药物的清除下降, β 受体阻断剂的血药浓度会升高,降压作用增强,药物的不良反应增加。 β 受体阻断剂通过与 β_1 肾上腺素受体(β_1 -AR)结合发挥降压作用, β_1 -AR 的编码基因 ADRB1(1165G>C)的突变可影响受体的功能,导致其对药物的敏感性提高,降压作用增强。本研究结果显示,CYP2D6 * 10、ADRB1(1165G>C)基因突变频率分别为 55.76%、74.14%,提示超过一半的高血压患者 CYP2D6 代谢酶的活性偏低,但受体的敏感性偏高,说明 β 受体阻断剂的降压效果良好,不良反应的发生率也相应增加,应根据基因检测结果适当减量。

CYP3A5 酶是 CCB 的关键代谢酶,其编码基因 CYP3A5 * 3 突变会导致 CYP3A5 酶活性下降,药物代谢减缓,血药浓度升高,从而引起药物疗效的个体差异。本研究结果显示,CYP3A5 * 3 基因突变频率为 72.94%,说明大多数高血压患者 CYP3A5 代谢酶的活性偏低,临床使用时可适当减量,即可达到降压又减少药物不良反应的目的。

血管紧张素转化酶是肾素-血管紧张素系统的关键酶,是血管紧张素 II 生成的限速酶,ACEI 类药物主要通过抑制肾素-血管紧张素系统中的血管紧张素转化酶,使血管紧张素 II 的生成减少,扩张血管达到降压作用。血管紧张素转化酶活性可影响 ACEI 类药物疗效,血管紧张素转化酶基因内含子 16 中有一段 287 bp(I/D)的突变,缺失突变可导致血管紧张素转化酶转化活性明显增加(DD>ID>II),血管紧张素转化酶活性越高,受 ACEI 类药物的抑制程度越强,产生的降压效果越明显^[6]。本研究结果显示,血管紧张素转化酶发生缺失突变的频率为 33.33%,与许景峰

等^[7]报道的结果一致。DD 突变高血压患者对福辛普利和贝那普利的敏感性更高,可优先使用^[8]。

ARB 类降压药物在体内主要通过 CYP2C9 代谢,其中氯沙坦代谢为活性羧酸代谢产物而发挥主要疗效,而缬沙坦和厄贝沙坦经代谢失活,CYP2C9 * 3 基因突变可导致 CYP2C9 酶活性下降,影响药物代谢,进而影响药物疗效,本研究结果发现,CYP2C9 * 3 突变频率为 3.69%,与文献^[9]报道一致。值得注意的是,虽然 CYP2C9 * 3 突变频率不高,但是 CYP2C9 * 3 突变患者由于酶活性降低,如果使用氯沙坦应适当增加剂量以达到疗效,而使用缬沙坦和厄贝沙坦可适当减少药量。

ARB 类降压药物通过与血管紧张素 II 型受体结合而发挥降压作用,血管紧张素 II 型受体的编码基因 AGTR1(1166A>C)发生突变会影响药物与受体结合的敏感性,增强降压作用。有研究报道,AGTR1(1166A>C)突变型杂合子患者接受坎地沙坦药物后收缩压降低程度较野生型患者要高^[10]。本研究结果显示,AGTR1(1166A>C)突变频率为 4.55%,说明大多数高血压患者药物与受体作用的敏感性在正常水平,可使用常规剂量的药物治疗。

心房利钠肽前体 A 对调节血管紧张度和钠平衡有重要作用,心房利钠肽前体 A 基因 T2238C 突变会影响利尿剂疗效,突变型的高血压患者对利尿剂的反应更加敏感,而野生型的高血压患者对 CCB 的效果更好^[11],本研究发现 NPPA(T2238C)的突变频率在 7 个检测的基因中最低,仅为 1.03%,说明大多数高血压患者对 CCB 更敏感,对利尿剂相对不敏感。

本研究结果显示,7 个高血压相关基因的突变频率在男性和女性高血压患者中的分布差异无统计学意义($P>0.05$),说明不同性别的高血压患者对降压药物的反应相似。按 7 大自然地理分为 7 个地域,其突变频率在不同区域的分布差异无统计学意义;虽然在 7 个地域中华北地区的 CYP2D6 * 10、ACE(I/D)突变频率最低(37.50%、21.88%),CYP3A5 * 3 突变频率最高(84.38%),但差异无统计学意义($P>0.05$),由于此地域样本例数较少,需要增加样本量来进一步研究。

本研究结果显示,多数高血压患者对 CCB、 β 受体阻断剂比较敏感,可适当减少剂量,对 ARB 和利尿剂反应属于正常水平,临床可根据患者的基因检测结果选择合适的降压药物,合适的用药剂量,实现个体化治疗,提高药物的治疗效果,减少不良反应的发生。

参考文献

- [1] 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]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [2] TORRELLAS C, CARRIL J C, CACABELOS R. Benefits of pharmacogenetics in the management (下转第 333 页)

- Lab Sci, 2018, 48(2):177-182.
- [2] LI J, XU D, LI H L. Evaluation of failed immunotherapy among patients with negative APLA recurrent spontaneous abortion by serum anticardiolipin antibodies and mononuclear cell of Tim-1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(5):908-912.
- [3] YANG Y, CHENG L, DENG X, et al. Expression of GRIM-19 in unexplained recurrent spontaneous abortion and possible pathogenesis[J]. Mol Hum Reprod, 2018, 24(7):366-374.
- [4] LI X, YIN M, GU J, et al. Metabolomic profiling of plasma samples from women with recurrent spontaneous abortion[J]. Med Sci Monit, 2018, 24(1):4038-4045.
- [5] YE Y, KUHN C, KÖSTERS M, et al. Anti α -enolase antibody is a novel autoimmune biomarker for unexplained recurrent miscarriages[J]. EBioMedicine, 2019, 41(3):610-622.
- [6] 郑敏, 于峰, 肖瑶. 黄体酮联合孕康口服液治疗习惯性流产的疗效评价及对 TGF- β ₁ EmAb PIBF ACA 影响的研究[J]. 河北医学, 2019, 25(9):1434-1438.
- [7] RADOVIC J D, POPOVIC J, KRSTIC M, et al. The structure of immunocompetent decidual cells in recurrent missed abortions[J]. Vojnosanit Pregl, 2016, 73(4):306-311.
- [8] CANCEMI P, BUTTACAVOLI M, ROZ E, et al. Expression of alpha-enolase (ENO1), myc promoter-binding protein-1 (MBP-1) and matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) reflect the nature and aggressiveness of breast tumors[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(16):3952-3960.
- [9] 孙溶励. 抗 α -烯醇化酶的自身免疫反应在 AIT 相关流产发生风险中的作用研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2018.
- [10] 杨雅莉, 张金花, 秦娟, 等. 自身免疫甲状腺炎患者焦虑、抑郁自评检测及相关影响因素[J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(10):887-890.
- [11] WANG D, LV W, ZHANG S, et al. Advances in the Research on Anticardiolipin Antibody[J]. J Immunol Res, 2019, 12(1):214-225.
- [12] ZHENG Y, WANG L, CHEN M, et al. Correction to: Inhibition of T cell immunoglobulin and mucin-1 (TIM-1) protects against cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Cell Commun Signal, 2019, 17(1):112-118.
- [13] 周静, 黄闯, 彭凤玲, 等. 人免疫球蛋白联合醋酸泼尼松治疗系统性红斑狼疮的效果及对患者 CD28、ICOS、Tim-1 表达的影响[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2019, 35(6):334-337.
- [14] 李腾达, 刘挺挺, 吴林洪, 等. 原发性胆汁性肝硬化患者外周血单个核细胞中 Tim-1 表达增高及其意义[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4):41-43.
- [15] LI J, XU D, LI H L. Evaluation of failed immunotherapy among patients with negative APLA recurrent spontaneous abortion by serum anticardiolipin antibodies and mononuclear cell of Tim-1. [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(5):908-912.
- [16] 郭碧辉. 复发性流产患者 Th1/Th2 细胞因子失衡及淋巴细胞主动免疫治疗的价值[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(17):78-79.
- [17] 刘文亚, 严茹红, 何春燕, 等. 炎症指标在习惯性流产患者中的应用研究[J]. 临床输血与检验, 2018, 20(3):283-286.

(收稿日期:2020-05-02 修回日期:2020-08-17)

(上接第 328 页)

- of hypertension[J]. J Pharmacogen Pharmacoprot, 2014, 5(2):2-7.
- [3] 惠汝太, 孔涛, 赵晟, 等. 高血压相关基因研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(1):27-37.
- [4] 《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[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019:1-20.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)概要[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3(5):257-267.
- [6] BAUDIN B. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and drug response[J]. Clin Chem Lab Med, 2000, 38(9):853-856.
- [7] 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.
- [8] STAVROULAKIS G A, MAKRIS T K, KRESPI P G, et al. Predicting response to chronic antihypertensive treatment with fosinopril; the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2000, 14(4):427-432.
- [9] HONG X, ZHANG S, MAO G, et al. CYP2C9 * 3 allelic variant is associated with metabolism of irbesartan in Chinese population[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2005, 61(9):627-634.
- [10] SUN Y, LIAO Y, YUAN Y, et al. Influence of autoantibodies against AT1 receptor and AGTR1 polymorphisms on candesartan-based antihypertensive regimen: results from the study of optimal treatment in hypertensive patients with anti-AT1-receptor autoantibodies trial[J]. J Am Soc Hypertens, 2014, 8(1):21-27.
- [11] LYNCH A I, BOERWINKLE E, DAVIS B R, et al. Pharmacogenetic association of the NPPA T2238C genetic variant with cardiovascular disease outcomes in patients with hypertension[J]. AMA, 2008, 299(3):296-307.

(收稿日期:2020-05-11 修回日期:2020-08-26)