

• 论 著 •

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*

易天骄¹, 赵友云^{2△}

1. 湖北中医药大学, 湖北武汉 430065; 2. 湖北中医药大学附属医院/湖北省中医院检验科, 湖北武汉 430074

摘要:目的 探讨 CYP3A5、CYP2C9 和 AGTR1 基因多态性对原发性高血压患者钙离子拮抗剂(CCB)和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)类药物疗效的影响。方法 将 2020 年 9 月至 2021 年 6 月在湖北省中医院就诊的使用 CCB 或 ARB 类降压药单药治疗的 106 原发性高血压患者纳入研究, 其中 72 例口服 CCB 类降压药, 46 例口服 ARB 类降压药。收集纳入研究者基本资料和服药前后血压, 每周随访。按照血压降低幅度, 分为显效组、有效组、无效组。观察 4 周后, 采用 PCR 熔解曲线法检测 CYP3A5、CYP2C9 和 AGTR1 基因型。对各基因的多态性及基因型对疗效的影响进行统计学分析。结果 72 例口服 CCB 类单药的原发性高血压患者中, 显效 34 例、有效 17 例、无效 21 例。46 例口服 ARB 类单药的原发性高血压患者中, 显效 22 例、有效 13 例、无效 11 例。单用 CCB 或 ARB 类药物的疗效与患者性别、年龄、身高、体重、体质量指数无关($P>0.05$)。对于单用 CCB 类或 ARB 类降压药的患者, CYP3A5 的基因多态性为疗效的影响因素($P<0.05$), 而 CYP2C9 和 AGTR1 的基因多态性不是疗效的影响因素($P>0.05$)。对于单用 CCB 类药物的原发性高血压患者, CYP3A5 *1/*3 基因型比 *1/*1 基因型提高疗效 8.973 倍($P<0.05$); 对于单用 ARB 类药物的原发性高血压患者, CYP3A5 *3/*3 基因型的临床疗效是 *1/*1 基因的 6.09 倍($P<0.05$), *1/*3 基因型比 *1/*1 基因型提高疗效 7.025 倍($P<0.05$)。结论 CYP3A5 的基因多态性及基因型会影响 CCB 类和 ARB 类降压药物的疗效。

关键词:原发性高血压; CYP3A5; 基因型; 钙离子拮抗剂; 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.015 **中图法分类号:**R446.19

文章编号:1673-4130(2022)13-1607-05 **文献标志码:**A

Effects of CYP3A5, CYP2C9, AGTR1 gene polymorphisms on the efficacy of monotherapy in essential hypertension*

YI Tianjiao¹, ZHAO Youyun^{2△}

1. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430065, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine/Hubei Provincial Hospital of TCM, Wuhan, Hubei 430074, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of CYP3A5, CYP2C9 and AGTR1 gene polymorphisms on the efficacy of calcium antagonists (CCB) and angiotensin Ⅱ receptor antagonists (ARB) in patients with essential hypertension. **Methods** A total of 106 patients with essential hypertension who were treated with monotherapy of CCB or ARB antihypertensive drug in Hubei Provincial Hospital of TCM from September 2020 to June 2021 were enrolled in the study, among whom 72 patients received oral CCB antihypertensive drugs, and 46 patients took oral ARB antihypertensive drugs. The basic data and blood pressure before and after taking the drug of the patients enrolled in the study were collected and followed up every week. According to the degree of blood pressure reduction, they were divided into markedly effective group, effective group and ineffective group. After 4 weeks of observation, the genotypes of CYP3A5, CYP2C9 and AGTR1 were detected by PCR melting curve method. Statistical analysis was performed on the effect of the polymorphisms and genotypes of each gene on the curative effect. **Results** Among the 72 patients with essential hypertension who received oral CCB drugs, 34 cases were markedly effective, 17 cases were effective, and 21 cases were ineffective. Among the 46 patients with essential hypertension who received oral ARB drugs, 22 were markedly effective, 13 were effective, and 11 were ineffective. The efficacy of CCB or ARB drugs alone was not related to the patient's gender, age, height, weight or BMI ($P>0.05$). For patients taking CCB or ARB antihypertensive

* 基金项目: 国家重点研发计划(2018YFF01012100)。

作者简介: 易天骄, 男, 在读硕士研究生, 主要从事临床分子诊断方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 1007328268@qq.com。

drugs alone, the gene polymorphism of CYP3A5 was the influencing factor of curative effect ($P<0.05$), while the gene polymorphism of CYP2C9 and AGTR1 was not the influencing factor of curative effect ($P>0.05$). For essential hypertension patients who used CCB drugs alone, the CYP3A5 * 1/ * 3 genotype improved the efficacy by 8.973 times compared with * 1/ * 1 genotype ($P<0.05$); for essential hypertension patients who used ARB drugs alone, the CYP3A5 * 3/ * 3 genotype improved the efficacy by 6.09 times compared with * 1/ * 1 genotype ($P<0.05$), and the * 1/ * 3 genotype improved the efficacy by 7.025 times compared with * 1/ * 1 genotype ($P<0.05$). **Conclusion** The genetic polymorphism and genotype of CYP3A5 can affect the efficacy of CCB and ARB antihypertensive drugs.

Key words: essential hypertension; CYP3A5; genotype; calcium channel blocker; angiotensin II receptor blocker

口服降压药物是原发性高血压患者稳定血压以及预防心脑血管疾病的重要治疗手段。降压药的选择与使用主要依靠诊疗指南和临床经验,但存在服用相同抗压药物而产生不同疗效的原发性高血压患者^[1]。药物基因组学研究也发现,遗传多态性能够影响药物作用的程度,从而产生药物疗效的个体差异^[2]。因此,确定个性化的降压治疗方法是改善血压管理的关键^[3]。基于此,本研究旨在探讨 CYP3A5、AGTR1 和 CYP2C9 基因多态性是否与钙离子拮抗剂(CCB)类和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)类药物的临床降压疗效有关。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2020 年 9 月至 2021 年 6 月在湖北省中医院门诊就诊的首发且未经治疗的原发性高血压患者共 106 例纳入研究。纳入标准:年龄 18~65 岁;原发性高血压 1 级或 2 级的新发患者;血常规、尿常规及肝肾功能指标均正常;每晚睡眠时间 6~<9 h;从不吸烟者或已戒烟者;根据《中国高血压防治指南 2018 年修订版》^[4]推荐的方法进行降压药物的选择,使用 CCB 或 ARB 类降压药单药治疗。排除标准:继发性高血压或高血压 3 级的患者;心力衰竭、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心脏瓣膜病、肺源性心脏病、甲状腺功能亢进(甲亢)性心脏病、心肌疾病、先天性心脏病、严重肝肾功能不全、心包疾病、严重贫血、感染、发热性疾病患者;每晚睡眠时间<6 或≥9 h;有抑郁症状、意识障碍、严重沟通障碍的患者;拒绝基因检测者;依从性欠佳者。纳入研究的患者中 72 例口服 CCB 类降压药,46 例口服 ARB 类降压药治疗。所有研究参与者均已签署知情同意书,本研究经湖北省中医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 基本资料的获取 依病例报告表进行标准化

流程访谈,获取患者性别、年龄、体重、身高、血压、心率、体质指数(BMI)等基本资料。

1.2.2 疗效观察 记录患者原始血压以及用药情况,然后每周随访,共随访 4 次,根据血压状况判定显效(收缩压下降≥20 mm Hg 或舒张压下降≥10 mm Hg)、有效(收缩压下降<20 mm Hg 或舒张压下降<10 mm Hg)和无效(收缩压、舒张压均无明显变化)。

1.2.3 基因型检测 基因型检测采用 PCR 熔解曲线法。采集患者 2 mL 静脉血,EDTA 抗凝。DNA 提取和扩增试剂使用 TIANLONG EX-DNA 试剂盒(购自西安天隆生物技术公司),严格按照试剂说明书操作。GeneRotex 96 型全自动核酸提取仪和 QuantStudio Dx 型全自动荧光定量 PCR 仪分别为西安天隆生物技术公司和美国 ABI 公司产品。每次实验设置阴性和阳性对照,保证检测质量。

1.3 统计学处理 使用 SPSS22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;采用 Logistic 回归和广义线性回归分析原发性高血压患者 CYP3A5、CYP2C9 和 AGTR1 基因多态性是否为 CCB 或 ARB 类药物疗效的影响因素,以及 CYP3A5 基因型分布对 CCB 类或 ARB 类药物疗效的影响。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CCB、ARB 类药物的疗效与原发性高血压患者基本资料的关系 72 例口服 CCB 类单药的原发性高血压患者中,显效 34 例、有效 17 例、无效 21 例。46 例口服 ARB 类单药的原发性高血压患者中,显效 22 例、有效 13 例、无效 11 例。单用 CCB 或 ARB 类药物的疗效与患者性别、年龄、身高、体重、BMI 等基本资料无关($P>0.05$),见表 1。

表 1 CCB、ARB 单药治疗的原发性高血压患者基本资料比较

药物	疗效	n	男/女(n/n)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	身高($\bar{x}\pm s$,m)	体重($\bar{x}\pm s$,kg)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)
CCB	显效	34	17/17	51.6±12.1	1.7±0.1	66.9±12.9	24.4±3.4
	有效	17	10/7	50.1±10.8	1.7±0.1	69.8±14.2	24.9±4.3

续表 1 CCB、ARB 类用药原发性高血压患者基本资料比较

药物	疗效	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	身高($\bar{x}\pm s$,m)	体重($\bar{x}\pm s$,kg)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)
ARB	无效	21	15/6	45.7±12.2	1.7±0.1	74.4±16.1	26.0±4.1
	<i>F</i>		1.218	1.635	1.259	1.830	1.148
	<i>P</i>		0.302	0.203	0.290	0.168	0.323
	显效	22	15/7	51.6±11.0	1.7±0.1	69.9±10.7	24.4±2.8
	有效	13	9/4	50.1±10.8	1.7±0.1	69.8±14.2	24.9±4.3
	无效	11	8/3	45.7±12.2	1.7±0.1	74.4±16.1	26.0±4.1
	<i>F</i>		2.627	0.144	1.629	0.908	0.292
	<i>P</i>		0.084	0.866	0.209	0.411	0.748

2.2 原发性高血压患者 CYP3A5、CYP2C9 和 AGTR1 基因多态性对疗效的影响 对于单用 CCB 或 ARB 类降压药的患者而言,CYP3A5 的基因多态性为疗效的影响因素($P<0.05$),而 CYP2C9 和 AGTR1 的基因多态性不是疗效的影响因素($P>0.05$),见表 2。

表 2 原发性高血压患者 CYP3A5、CYP2C9 和 AGTR1 基因多态性对单用 CCB 或 ARB 疗效的影响

药物	有多态性的基因	疗效	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>
CCB	CYP3A5	显效	0.322	0.543	0.351	0.554
		有效	2.194	0.868	6.384	0.012
		无效	0	—	—	—
	CYP2C9	显效	0.266	0.915	0.084	0.771
		有效	0.233	1.063	0.048	0.827
		无效	0	—	—	—
	AGTR1	显效	-0.481	1.041	0.214	0.644
		有效	-0.512	1.279	0.161	0.689
		无效	0	—	—	—
ARB	CY3A5	显效	1.807	0.811	4.958	0.026
		有效	1.949	0.892	4.776	0.029
		无效	0	—	—	—
	CYP2C9	显效	-0.365	1.409	0.067	0.796
		有效	0.047	1.458	0.001	0.974
		无效	0	—	—	—
	AGTR1	显效	1.516	1.251	1.467	0.226
		有效	-0.153	1.548	0.01	0.921
		无效	0	—	—	—

注:—表示该项无数据。

2.3 原发性高血压患者 CYP3A5 基因型对单用 CCB 或 ARB 类药物疗效的影响 经有序多分类 Logistic 回归分析发现:对于单用 CCB 类药物的原发性高血压患者,CYP3A5 * 3/* 3 基因型的临床疗效是 * 1/* 1 基因型的 1.379 倍,但差异无统计学意义($P>0.05$),* 1/* 3 基因型比 * 1/* 1 基因型疗效提

高 8.973 倍,差异有统计学意义($P<0.05$);对于单用 ARB 类药物的原发性高血压患者,CYP3A5 * 3/* 3 基因型的临床疗效是 * 1/* 1 基因型的 6.09 倍,差异有统计学意义($P<0.05$),* 1/* 3 基因型比 * 1/* 1 基因型提高疗效 7.025 倍,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 原发性高血压患者 CYP3A5 基因型对单用 CCB 或 ARB 类药物疗效的影响

药物	CYP3A5 基因型	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
CCB	* 3/* 3	0.351	0.554	1.379	0.743~1.386
	* 1/* 3	6.384	0.012	8.973	7.492~9.896
ARB	* 3/* 3	4.958	0.026	6.090	5.216~6.397
	* 1/* 3	4.776	0.029	7.025	6.201~7.698

3 讨 论

细胞色素酶(CYP450)负责大多数临床使用的药物的代谢。CYP 活性的个体差异是导致药物治疗失败的一个重要因素。CYP3A5、CYP2C9 基因与 CYP450 酶有关且具有和临床相关的遗传多态性。

CYP3A5 基因多态性可能是高血压的遗传易感因素。CCB 作为 CYP3A5 底物,CYP3A5 基因多态性可能对 CCB 代谢产生影响。唐杨玲等^[5]报道,原发性高血压患者 CYP3A5 的基因多态性对氨氯地平的药物代谢产生影响。KIM 等^[6]发现,CYP3A5 * 3/* 3 携带者 CCB 血药浓度低于 * 1/* 1 基因型,XIANG 等^[7]也证实了该结论。但有日本学者认为 CYP3A5 并非是影响 CCB 代谢的主要因素^[8],而且与 LANGAEE 等^[9]的研究结论相同。我国的一项临床治疗研究报道,CYP3A5 * 3/* 3 基因型患者舒张压下降幅度显著高于 * 1/* 3 和 * 1/* 1 基因型的患者^[10],文娟等^[11]的研究也得到了相似的结果。相反,周君等^[12]认为,CYP3A5 基因多态性与 CCB 降压药疗效之间的关联可能不大。

本研究中,CYP3A5 * 1/* 3 基因型患者的 CCB 疗效优于 * 1/* 1 基因型。分析原因:CYP3A5 * 1 为野生型,而位于第三号内含子的 6986 密码子 A>G

(CYP3A5 * 3) 是决定人群 CYP3A5 表达与活性的最主要因素, CYP3A5 * 3 突变会引起 mRNA 剪接发生改变, 终止密码子提前, 蛋白质截短, 不能表达正确表达 CYP3A5 蛋白, 从而使 CYP3A5 酶活性消失。ARB 类药物对 CYP3A5 * 3 / * 3 和 * 1 / * 3 基因型的受试者疗效较好。ARB 的代表性药物为厄贝沙坦, 主要由肝酶代谢。CYP3A5 多态性会影响药物的肝内代谢, CYP3A5 * 3 的变异会导致代谢酶活性的改变, 而影响了厄贝沙坦等 ARB 类药物的降压疗效。另外, 有研究报道 CYP3A5 基因多态性对使用缬沙坦治疗患者的降压效果无影响, 原因可能在于缬沙坦大约 70% 以原型经胆汁排泄, 30% 经肾脏排泄, 不经肝脏进行生物转化^[13]。

CYP2C9 基因发生突变可能引起 CYP2C9 酶的空间结构与功能发生根本改变, 最终会导致 CYP2C9 酶活性出现下降甚至丧失, 所以就会造成对其底物的代谢清除能力发生根本变化, 但 CYP2C9 基因多态性与 CCB 降压疗效相关的文章罕见。有研究报道, CYP2C9 基因多态性与 CCB 类降压药物疗效无关, 因为多数 CCB 类药物能显著抑制 CYP2C9 的活性^[14]。对于 ARB 类药物, 一些研究认为 CYP2C9 * 3 基因突变可能会影响 ARB 类药物的代谢, CHEN 等^[15]发现 CYP2C9 * 1 / * 3 型携带者的氯沙坦生物等效性要高于 CYP2C9 * 1 / * 1 型携带者。韩国一项研究发现 CYP2C9 * 3 携带者中厄贝沙坦代谢率下降^[16]。疗效方面, 陈露露等^[17]及王鲁雁等^[18]的研究显示 CYP2C9 基因型与 ARB 降压效果无关, 相同的结论也在其他研究中被证明^[19]。相反, HALLBERG 等^[20]发现 CYP2C9 * 3 基因变异与厄贝沙坦的疗效有关联。

作为细胞色素 P450 代谢酶系中的重要成员, CYP2C9 是 ARB 类降压药物的重要肝脏代谢酶, CYP2C9 在 CYP450 基因多样性和药物代谢中起着非常重要的作用。本次研究中, CYP2C9 基因多态性与 ARB 疗效之间无关的主要原因可能在于选择的样本来源人群、地区及样本量的差异, 因此尚需加大样本量进一步深入研究。

AGTR1 为血管紧张素 II 受体, 是 ARB 类药物的作用靶点, 而 CCB 的降压机制为阻断细胞膜上钙离子通道及扩张血管, 与 AGTR1 相关性不大。因而本次只考虑了 AGTR1 A1166C 基因多态性与 ARB 类药物降压疗效的关系。人类 AGTR1 基因有 5 种多态性, 其中与临床关系最密切的是 1166A/C。有学者研究认为 AGTR1 基因 A1166C 多态性可能是我国原发性高血压的风险因子之一。由于地区、种族等差异, 不同学者看法不一。左彦方等^[21]认为 AGTR1 (1166A>C) 是影响原发性高血压的一个重要因素, 但董辉等^[22]、张欣然等^[23]看法相反。疗效方面, 龚洪涛等^[24]及王鲁雁等^[18]研究显示 AGTR1 基因多态性

与 ARB 类降压药物疗效无关。不同的是, 董辉等^[22]发现男性中具有 AGTR1 1166C 等位基因的个体敏感性较高, 降压疗效更好, DE DENUS 等^[25]发现 AGTR1 1166C 携带者在坎地沙坦治疗后反应更佳。

本次研究中, AGTR1 基因多态性对 ARB 类降压药物疗效亦无影响。分析原因: ARB 类药物作用于 AGTR1 而发挥降压疗效, 而 AA 和 AC 基因型的血清 AGTR1 表达一致导致降压疗效无明显差别。其次, 1166A/C 多态性与血管壁对 Ang II 反应之间不存在相关性。HILGERS 等^[26]予以不同浓度的外源 Ang II 输注 (0.5~3.0 ng/kg), 结果未发现不同基因型之间血压、醛固酮和肾血流动力学的差异。SPIERING 等^[27]研究证实此观点。

综上所述, 本研究显示 CYP3A5 基因多态性可能是影响 CCB、ARB 类药物疗效的关键因素, 但暂未发现 CYP2C9、AGTR1 的基因多态性与 CCB、ARB 类药物疗效相关。未来还需进行多中心、大样本量的前瞻性研究, 以进一步探讨 CYP3A5、CYP2C9 和 AGTR1 基因多态性对 CCB、ARB 类药物疗效的影响。

参考文献

- [1] WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. Eur Heart J, 2018, 39(33):3021-3104.
- [2] RYSZ J, FRANCZYK B, RYSZ-GORZYNSKA M, et al. Pharmacogenomics of hypertension treatment[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13):4709.
- [3] DUARTE J D, CAVALLARI L H. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(9):649-665.
- [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[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1):1-44.
- [5] 唐杨玲, 董天崴, 王爽, 等. CYP3A5 基因多态性与高血压个体化精准治疗的相关性研究[J]. 微量元素与健康研究, 2019, 36(1):14-17.
- [6] KIM K A, PARK P W, LEE O J, et al. Effect of polymorphic CYP3A5 genotype on the single-dose simvastatin pharmacokinetics in healthy subjects[J]. J Clin Pharmacol, 2007, 47(1):87-93.
- [7] XIANG Q, LI C, ZHAO X, et al. The influence of CYP3A5 * 3 and BCRPC421A genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of felodipine in healthy Chinese volunteers[J]. J Clin Pharm Ther, 2017, 42(3):345-349.
- [8] FUKUDA T, ONISHI S, FUKUEN S, et al. CYP3A5 genotype did not impact on nifedipine disposition in healthy volunteers[J]. Pharmacogenomics J, 2004, 4(1):34-39.
- [9] LANGAEE T Y, GONG Y, YARANDI H N, et al. Association of CYP3A5 polymorphisms with hypertension and antihypertensive response to verapamil[J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 81(3):386-391.

- [10] 刘盈,伍俊妍,丁亮,等. 细胞色素 P4503A4 与 P4503A5 及多药耐药基因多态性对氨氯地平降压疗效影响研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(11): 983-987.
- [11] 文娟,黄志军,袁洪,等. 肾移植后高血压人群中 CYP3A4 * 1G、CYP3A5 * 3 和 MDR1 C3435T 基因多态性对氨氯地平降压疗效的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(1): 55-60.
- [12] 周君,陈菊. CYP3A5 基因多态性与终末期肾脏疾病患者使用钙拮抗剂降压疗效的关系[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(2): 81-86.
- [13] 赵秋平. 氨氯地平和缬沙坦对肾移植后高血压降压疗效差异的相关因素研究[D]. 长沙:中南大学, 2008.
- [14] FRAVEL M A, ERNST M. Drug interactions with anti-hypertensives[J]. Curr Hypertens Rep, 2021, 23(3): 14.
- [15] CHEN R N, HO H O, YU C Y, et al. Development of swelling/floating gastroretentive drug delivery system based on a combination of hydroxyethyl cellulose and sodium carboxymethyl cellulose for Losartan and its clinical relevance in healthy volunteers with CYP2C9 polymorphism[J]. Eur J Pharm Sci, 2010, 39(1/3): 82-89.
- [16] CHOI C I, KIM M J, CHUNG E K, et al. CYP2C9 3 and 13 alleles significantly affect the pharmacokinetics of irbesartan in healthy Korean subjects [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(2): 149-154.
- [17] 陈露露,谭志荣,阳国平,等. 氯沙坦钾片的生物等效性及 CYP2C9 * 3 基因多态性对氯沙坦药代动力学的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(2): 175-181.
- [18] 王鲁雁,孙宁玲,王升启,等. 细胞色素 P4502C9 和血管紧张素 II 1 型受体基因多态性与血管紧张素 II 受体拮抗剂厄贝沙坦降压疗效的关系[J]. 中国临床药理学杂志, 2007, 23(6): 415-419.
- [19] BAE J W, CHOI C I, LEE H I, et al. Effects of CYP2C9 * 1/ * 3 and * 1/ * 13 on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2012, 50(9): 683-689.
- [20] HALLBERG P, KARLSSON J, KURLAND L, et al. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan; results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SIL-VHIA) trial[J]. J Hypertens, 2002, 20(10): 2089-2093.
- [21] 左彦方,龙爱梅. 血管紧张素 II 1 型受体基因 A1166C 多态性与原发性高血压易感性的 Meta 分析[J]. 循证医学, 2008, 8(6): 349-352.
- [22] 董辉,王凤珍,拾坤,等. 细胞色素 P450 酶 2C9 * 3 和血管紧张素 II 1 型受体(1166A>C)基因多态性与原发性高血压的发生及厄贝沙坦降压疗效的关系[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(6): 532-538.
- [23] 张欣然,杨军,荆洪英,等. 血管紧张素 II-1 型受体基因多态性在佳木斯地区高血压患者中的分布[J]. 黑龙江医药科学, 2017, 40(4): 65-67.
- [24] 龚洪涛,杜凤和,陈步星. 血管紧张素 II 1 型受体多态性与替米沙坦降压疗效关系的研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(20): 2455-2458.
- [25] DE DENUS S, DUBE M P, FOUODJIO R, et al. A prospective study of the impact of AGTR1 A1166C on the effects of candesartan in patients with heart failure[J]. Pharmacogenomics, 2018, 19(7): 599-612.
- [26] HILGERS K F, LANGENFELD M R, SCHLAICH M, et al. 1166 A/C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and the response to short-term infusion of angiotensin II [J]. Circulation, 1999, 100 (13): 1394-1399.
- [27] SPIERING W, KROON A A, FUSS-LEJEUNE M M, et al. Angiotensin II sensitivity is associated with the angiotensin II type 1 receptor A(1166)C polymorphism in essential hypertensives on a high sodium diet[J]. Hypertension, 2000, 36(3): 411-416.

(收稿日期:2021-10-30 修回日期:2022-03-11)

(上接第 1606 页)

- [13] 袁国龙,王倩倩,张奉春,等. 常见风湿免疫病女性患者血尿酸水平及空腹血糖水平分析[J]. 中华全科医学, 2020, 18(11): 1857-1859.
- [14] 赵腊梅,高梅,阎磊,等. 类风湿关节炎肾损害的危险因素分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(3): 289-292.
- [15] PARK J H, JO Y I, LEE J H. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia [J]. Korean J Intern Med, 2020, 35(6): 1291-1304.
- [16] 戴小娜,林进. 老年起病类风湿关节炎研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(6): 562-567.
- [17] YAMAGUCHI K, KAJI Y, NAKAMURA O, et al. Bone union enhancement by bFGF-Containing HAp/Col in pre-fabricated vascularized allo-bone grafts [J]. J Reconstr Microsurg, 2021, 37(4): 346-352.
- [18] 毛洪博,孟凡杰,谭婷婷. 血清抗 bFGF 自身抗体在活动期自身免疫性疾病中的检测价值分析[J]. 河北医学, 2020, 26(2): 338-342.

(收稿日期:2021-09-22 修回日期:2022-03-13)