

[文章编号] 1007-3949(2008)16-12-0981-05

• 临床研究 •

## 肾素-血管紧张素系统基因多态性与冠心病的关系

贾永平<sup>1</sup>, 郭晓红<sup>2</sup>, 杨俊平<sup>1</sup>, 任洁<sup>3</sup>, 吕吉元<sup>1</sup>

(山西医科大学第一医院 1. 心内科, 2. 科研实验中心; 3. 太原市中心医院心内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 内科学; 冠心病; 基因多态性; 血管紧张素转化酶; 血管紧张素原; 血管紧张素 $\text{\textcircled{E}}$ 1型受体

[摘要] 目的 探讨肾素-血管紧张素系统三个关键基因血管紧张素转化酶基因插入/缺失多态性、血管紧张素原基因 M235T 多态性及血管紧张素 $\text{\textcircled{E}}$ 1型受体基因 A1166/C 多态性与冠心病的关系。方法 应用多聚酶链反应-限制片长多态性方法对 110 例冠心病患者和 80 例健康人分别进行单基因和基因连锁分析。结果 冠心病组血管紧张素转化酶基因 DD 基因型 (43.6%) 及 D 等位基因频率 (60.5%) 明显高于正常对照组 (分别为 26.3% 和 44.4%,  $P < 0.05$ ); 血管紧张素原基因 TT 基因型 (66.4%) 及 T 等位基因频率 (78.6%) 亦明显高于正常对照组 (分别为 42.5% 和 60.6%,  $P < 0.05$ ); 与正常对照组相比, 冠心病组血管紧张素 $\text{\textcircled{E}}$ 1型受体基因的 AA、AC 基因型频率和 A、C 等位基因频率差异均无显著性 ( $P > 0.05$ )。④联合分析三个基因多态性罹患冠心病的相对风险, 其 OR 为 3.395, 高于单基因血管紧张素转化酶 DD 型 (OR 为 2.175) 及血管紧张素原 TT 型 (OR 为 2.669), 低于血管紧张素转化酶 DD 型 + 血管紧张素原 TT 型 (OR 为 6.098)。结论 血管紧张素转化酶基因插入/缺失多态性及血管紧张素原基因 M235T 多态性与冠心病有关, 而血管紧张素 $\text{\textcircled{E}}$ 1型受体基因 A1166/C 多态性可能与冠心病无关。同时具有血管紧张素转化酶 DD 型及血管紧张素原 TT 型者发生冠心病的相对风险显著增高。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## A Association Between Gene Polymorphism of Renin-Angiotensin System and Coronary Heart Disease

JIA Yong-Ping GUO Xiao-Hong YANG Jun-Ping Ren Jie and LV Ji-Yuan

(1. Department of Cardiology, 2. Experimental Center of Science and Research, the First Hospital of Shanxi Medical University; 3. Department of Cardiology, Taiyuan Central Hospital, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Gene Polymorphism; Angiotensin Converting Enzyme; Angiotensinogen; Angiotensin $\text{\textcircled{E}}$  Type 1 Receptor

[ABSTRACT] **Aim** To explore the association between coronary heart disease (CHD) and gene polymorphism of three key genes in renin-angiotensin system, including insertion/deletion (I/D) polymorphism of angiotensin converting enzyme (ACE) gene, M235T polymorphism of angiotensinogen (AGT) gene and A1166/C polymorphism of angiotensin $\text{\textcircled{E}}$  type 1 receptor (AT<sub>1</sub>R) gene. **Methods** Single gene and gene linkage were respectively analyzed by polymerase chain reaction combined with restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) in 110 patients with CHD and 80 healthy subjects. **Results** The frequency of DD genotype (43.6%) and D allele (60.5%) in CHD group were markedly higher than that in normal control group (26.3% and 44.4% respectively,  $P < 0.05$ ). The frequency of TT genotype (66.4%) and T allele (78.6%) in CHD group were significantly higher than that in normal control group (42.5% and 60.6% respectively,  $P < 0.05$ ). Both the genotype frequencies of AA and AC and the allele frequencies of A and C did not differ in CHD group and in normal control group ( $P > 0.05$ ). ④The odds ratio (OR) estimated by combined analysis of those three genotypes was higher than either ACE-DD (3.395 vs 2.175) or AGT-TT (2.669) genotype estimated alone. Yet OR decreased compared with ACE-DD and AGT-TT genotypes (6.098) estimated by combined analysis. **Conclusions** There is a strong correlation between CHD and I/D polymorphism of ACE gene and M235T polymorphism of AGT gene. No significant association between A1166/C polymorphism of AT<sub>1</sub>R gene and CHD is confirmed in this study. And combined analysis of the ACE-DD and AGT-TT genotype may enhance the predictability of CHD.

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是严重危

害人类健康的常见病, 遗传和环境因素共同参与其发病过程, 遗传方面危险因素的确对冠心病高危人群的筛选和一级预防具有重要的现实意义。随着分子病因学研究的深入, 与遗传有关的肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 基因多态性对冠心病的影响引起了人们的重视。本文旨在探

[收稿日期] 2008-07-17 [修回日期] 2008-09-28

[基金项目] 山西省自然科学基金 (20021111)

[作者简介] 贾永平, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病的介入诊断与治疗以及心肌损伤因子的研究, E-mail 为 jia Yong-ping6010@yahoo.com.cn。通讯作者郭晓红, 硕士, 主治医师, 主要研究冠心病的发病机制及其防治, E-mail 为 g\_xh72@163.com。杨俊平, 硕士研究生。

讨山西及周边地区人群 RAS 中三个关键基因血管紧张素转化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 基因插入/缺失 (I/D) 多态性、血管紧张素原 (angiotensinogen, AGT) 基因 M235T 多态性及血管紧张素 $\text{\textcircled{E}}$ 1型受体 (angiotensin $\text{\textcircled{E}}$  type 1 receptor, AT $\text{\textcircled{E}}$ 1R) 基因 A1166/C 多态性与冠心病的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

冠心病组共 110 例, 男性 81 例, 女性 29 例, 年龄  $61.47 \pm 9.95$  岁, 均为 2005 年 10 月至 2006 年 10 月在山西医科大学第一医院心内科住院患者, 诊断参照 1979 年 WHO 标准, 并经冠状动脉造影确诊 (单支、双支或双支以上冠状动脉病变, 狭窄程度  $\geq 50\%$ )。正常对照组共 80 例, 男性 43 例, 女性 37 例, 年龄  $56.41 \pm 12.34$  岁, 其中 62 例为同期冠状动脉造影结果正常者, 18 例为门诊健康体检且无冠心病史者, 经临床及实验室检测, 排除高血压病及冠心病。

### 1.2 检测项目

所有对象测身高、体重 (计算体质指数)、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、心肌酶、心电图以及心脏彩超等。

### 1.3 基因组 DNA 提取

抽取 2~3 mL EDTA 抗凝血, 低渗溶血法分离白细胞, 酚-氯仿抽提法提取 DNA。纯度达到  $OD_{260}/OD_{280} \geq 1.8$ 。

### 1.4 血管紧张素转化酶基因插入/缺失多态性检测

上游引物为 5'-CTG CAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3', 下游引物为 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'。PCR 反应体系为 20  $\mu$ L, 其中基因组 DNA 2  $\mu$ L, 10  $\times$  buffer 2  $\mu$ L, MgCl $\text{\textcircled{E}}$  3 mmol/L, Taq 酶 2 U, 上下游引物各 1  $\mu$ L。反应条件为 94 $^{\circ}$ C 预变性 3 min, 94 $^{\circ}$ C 变性 1 min  $\rightarrow$  58 $^{\circ}$ C 退火 50 s  $\rightarrow$  72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 共 30 个循环, 最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min 后终止反应。扩增产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳, 溴化乙锭染色后紫外灯下观看结果。

### 1.5 血管紧张素原基因 M235T 多态性检测

AGT 基因扩增引物序列按 Ishigami 等<sup>[1]</sup>报道, 上游引物为 5'-CGT TTG TGC AGG GCC TGG CTC TC-3', 下游引物为 5'-AGG GTG CTG TCC ACA CTG GAC CC-3' (AC 为非配对碱基)。PCR 反应体系为 50  $\mu$ L, 其中基因组 DNA 1  $\mu$ g, dNTP 200  $\mu$ mol/L, EX Taq 酶 2 U, 10  $\times$  EX Taq Buffer (含 MgCl $\text{\textcircled{E}}$ ) 5

$\mu$ L, 上下游引物各 54.25  $\mu$ mol/L。PCR 反应条件为 93 $^{\circ}$ C 预变性 3 min, 接 10 个循环的 93 $^{\circ}$ C 变性、55 $^{\circ}$ C 退火、72 $^{\circ}$ C 延伸各 30 s, 再接 20 个循环的 90 $^{\circ}$ C 变性、55 $^{\circ}$ C 退火、72 $^{\circ}$ C 延伸各 30 s, 最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。扩增产物进行限制性内切酶消化: 扩增产物 6  $\mu$ L, 限制性内切酶 Tth111-I 12 U, 65 $^{\circ}$ C 酶切 3 h。酶切产物用 8% 聚丙烯酰胺凝胶 180 V 恒压电泳 3 h。硝酸银染色分析电泳结果。

### 1.6 血管紧张素 $\text{\textcircled{E}}$ 1型受体基因 A1166/C 多态性检测

上游引物为 5'-ATA ATG TAA GCT CAT CCA CC-3', 下游引物为 5'-GAG ATT GCA TTT CTG TCA GT-3'。PCR 反应体系为 50  $\mu$ L, 其中基因组 DNA 4  $\mu$ L, dNTP 200  $\mu$ mol/L, 上下游引物各 20  $\mu$ mol/L, 10  $\times$  PCR 缓冲液 5  $\mu$ L, MgCl $\text{\textcircled{E}}$  3 mmol/L, Taq 酶 2 U。反应条件为 94 $^{\circ}$ C 预变性 3 min, 然后 94 $^{\circ}$ C 变性 40 s  $\rightarrow$  55 $^{\circ}$ C 退火 50 s  $\rightarrow$  72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 共 30 个循环, 最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。扩增产物进行限制性内切酶消化: 扩增产物 4  $\mu$ L, 限制性内切酶 DdeI 10 U, 37 $^{\circ}$ C 酶切 4 h。酶切产物用 8% 聚丙烯酰胺凝胶 120 V 恒压电泳 3 h。硝酸银染色分析电泳结果。

### 1.7 统计学处理

所有数据均用 SPSS 软件进行统计分析。数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间均数比较用  $t$  检验, 组间频数比较用  $\chi^2$  检验, 基因型及等位基因频率分布采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组危险因素和生物化学指标对比

两组除年龄和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 差异有显著性外 ( $P < 0.05$ ), 其余各指标差异均无显著性 ( $P > 0.05$ , 表 1)。

表 1 冠心病组与正常对照组危险因素及生物化学指标比较

参数	冠心病组 (110例)	正常对照组 (80例)	P 值
年龄 (岁)	61.47 $\pm$ 9.95	56.41 $\pm$ 12.34	0.003
收缩压 (mmHg)	137.30 $\pm$ 19.96	135.25 $\pm$ 19.22	0.479
舒张压 (mmHg)	85.92 $\pm$ 17.01	84.94 $\pm$ 12.36	0.646
血糖 (mmol/L)	5.75 $\pm$ 2.00	5.58 $\pm$ 1.75	0.540
总胆固醇 (mmol/L)	4.32 $\pm$ 1.23	4.31 $\pm$ 0.94	0.944
甘油三酯 (mmol/L)	1.85 $\pm$ 1.95	1.75 $\pm$ 1.58	0.701
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.02 $\pm$ 0.32	1.17 $\pm$ 0.39	0.006
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.79 $\pm$ 0.90	2.59 $\pm$ 0.87	0.133
体质指数 (kg/m $\text{\textcircled{E}}$ 2)	24.00 $\pm$ 3.08	25.16 $\pm$ 3.4	0.110
载脂蛋白 A/B	1.54 $\pm$ 0.19	1.53 $\pm$ 0.26	0.656

### 2.2 血管紧张素转化酶基因插入/缺失多态性

ACE基因 PCR扩增可产生两种片段,即 490 bp的插入片段(I等位基因)和 190 bp的缺失片段(D等位基因)。在群体中可有 II(仅有 490 bp片段)、

DD(仅有 190 bp片段)和 ID(含有 490 bp和 190 bp两个片段)三种基因型(图 1)。冠心病组 DD基因型及 D等位基因频率明显高于正常对照组,差异有显著性( $P < 0.05$ ,表 2)。

表 2 血管紧张素转化酶基因插入/缺失多态性基因型及等位基因频率分布(例)

组别	n	基因型			等位基因	
		DD	ID	II	D	I
冠心病组	110	48(43.6%) <sup>a</sup>	37(33.6%)	25(22.8%)	133(60.5%) <sup>b</sup>	87(39.5%)
正常对照组	80	21(26.3%)	29(36.3%)	30(37.4%)	71(44.4%)	89(55.6%)
$\chi^2$ 值			7.438		9.632	

a为  $P < 0.05$ , b为  $P < 0.01$ ,与正常对照组比较。

### 2.3 血管紧张素原基因 M235T 多态性

AGT基因 PCR扩增产物为 163 bp的 DNA片段,经限制性内切酶 Tth111-I消化后,产生 140 bp的 DNA片段。若两个等位基因均含有内切酶识别位点,则酶切后只产生 140 bp的 DNA片段,即 TT基因型;若只有一个等位基因含有内切酶识别位点,则酶切后可产生 163 bp和 140 bp两个 DNA片段,即 MT基因型;若两个等位基因均无识别位点,则不被酶切,即 MM基因型(图 2)。冠心病组 AGT基因 TT基因型及 T等位基因频率明显高于正常对照组( $P < 0.05$ ,表 3)。



图 1 PCR反应检测血管紧张素转化酶基因多态性结果 M为相对分子质量,1、2、7为 DD基因型,3~6、9、10为 ID基因型,8、11为 II基因型。

表 3 血管紧张素原基因 M235T 多态性基因型及等位基因频率分布(例)

组别	n	基因型			等位基因	
		MM	MT	TT	M	T
冠心病组	110	10(9.1%)	27(24.5%)	73(66.4%) <sup>a</sup>	47(21.4%)	173(78.6%) <sup>a</sup>
正常对照组	80	17(21.2%)	29(36.3%)	34(42.5%)	63(39.4%)	97(60.6%)
$\chi^2$ 值			11.655		14.61	

a为  $P < 0.05$ ,与正常对照组比较。

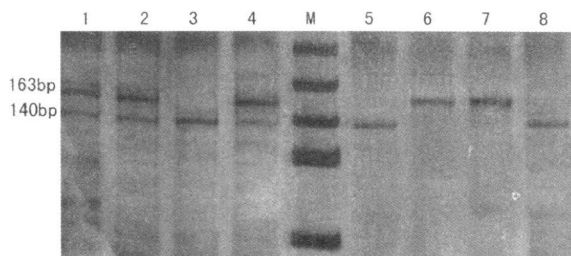


图 2 多聚酶链反应-限制片长多态性检测血管紧张素原 M235T 基因多态性 M为相对分子质量,1、2、4为 MT基因型,3、5、8为 TT基因型,6、7为 MM基因型。

### 2.4 血管紧张素 $\alpha_1$ 型受体基因 A1166/C 多态性

AT<sub>1</sub>R基因 PCR扩增产物为 350 bp的 DNA片段。若扩增片段中有 1166位 A $\rightarrow$ C 替换,则产生

DdeI内切酶切点,内切酶消化后产生 211 bp和 139 bp两个 DNA片段。在群体中有 AA(仅有 350 bp片段)、CC(含有 211 bp和 139 bp两个片段)和 AC(含有 350 bp、211 bp和 139 bp三个片段)三种基因型,本研究中未发现 CC基因型(图 3)。冠心病组 AT<sub>1</sub>R基因 AA、AC基因型及 A、C等位基因频率与正常对照组相比差异无显著性(表 4)。

### 2.5 联合分析三个基因多态性罹患冠心病的相对风险

ACE DD+ AGT TT+ AT<sub>1</sub>R AA型者罹患冠心病比数比(OR)为 3.395,高于单基因 ACE DD型者(OR为 2.175)及 AGT TT型(OR为 2.669)者,低

于 ACE DD+ AGT TT型者 (OR 为 6.098 表 5)。

表 4 血管紧张素 $\text{\textcircled{A}}$ 1型受体基因 A1166/C 多态性基因型及等位基因频率分布 (例)

组别	n	基因型		等位基因	
		AA	AC	A	C
冠心病组	110	94(85.5%)	16(14.5%)	204(92.7%)	16(7.3%)
正常对照组	80	70(87.5%)	10(12.5%)	150(93.8%)	10(6.2%)
$\chi^2$ 值		0.164		0.152	

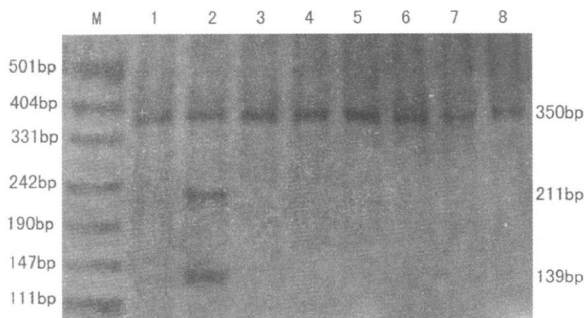


图 3 多聚酶链反应-限制片长多态性检测血管紧张素 $\text{\textcircled{A}}$ 1型受体 A1166/C 基因多态性 M 为相对分子质量, 1、3~8 为 AA 基因型, 2 为 AC 基因型。

表 5 血管紧张素转化酶基因插入/缺失、血管紧张素原基因 M235T 及血管紧张素 $\text{\textcircled{A}}$ 1型受体基因 A1166/C 多态性联合分析

基因	基因型	冠心病组(例)	正常对照组(例)	$\chi^2$	OR	P
ACE	DD	48	21	6.054	2.175	< 0.05
	非 DD	62	59			
AGT	TT	73	34	10.721	2.669	< 0.01
	非 TT	37	46			
ACE+AGT	DD+TT	34	8	11.76	4.026	< 0.01
	非(DD+TT)	76	72			
	非 DD 且非 TT	23	33			
ACE+AT <sub>1</sub> R	DD+AA	43	20	4.149	1.925	< 0.05
	非(DD+AA)	67	60			
AGT+AT <sub>1</sub> R	TT+AA	65	30	8.636	2.407	< 0.01
	非(TT+AA)	45	50			
ACE+AGT+AT <sub>1</sub> R	DD+TT+AA	30	8	8.636	3.395	< 0.01
	非(DD+TT+AA)	80	72			

### 3 讨论

ACE、AGT 和血管紧张素 $\text{\textcircled{A}}$ (angiotensin $\text{\textcircled{A}}$  Ang $\text{\textcircled{A}}$ )是 RAS 中的重要组成部分。RAS 的生物学效应主要通过 Ang $\text{\textcircled{A}}$ 来实现。近年来人们对冠心病的多个候选基因进行了单基因独立研究, 逐渐认识到基

因间的相互作用及多基因对临床表型共同作用的重要性。越来越多的证据表明 RAS 基因变异在冠心病发病中占有相当重要的地位<sup>[2,3]</sup>。

ACE 是 RAS 中的关键酶。不少研究发现 ACE 基因 DD 基因型与血浆 ACE 水平有关, 并能增加冠心病的危险性<sup>[4-6]</sup>。在本研究中, 冠心病组 ACE 基因 DD 基因型频率及 D 等位基因频率明显高于正常对照组, 与国内外多数报道一致<sup>[5,6]</sup>。提示在山西及周边地区人群中 ACE 基因 I/D 基因变异可能与冠心病的发生具有相关性。

AGT 是 RAS 中唯一的初始底物, 大部分国外研究表明 AGT 基因 M235T 多态性与冠心病具有相关性。Ishigami 等<sup>[1]</sup>通过病例对照研究发现 AGT 基因 M235T 多态性与冠心病发病显著相关, 冠心病组 TT 基因型及 T 等位基因频率显著高于对照组。但也有研究显示相反的结论<sup>[7]</sup>。本研究结果发现, AGT TT 基因型和 T 等位基因频率在冠心病明显高于正常对照组, 提示在山西及周边地区人群中 AGT M235T 基因变异可能与冠心病的发生具有相关性。

AT<sub>1</sub>R 是 Ang $\text{\textcircled{A}}$ 作用于心血管系统的主要受体亚型。AT<sub>1</sub>R 基因的分子变异影响机体对 Ang $\text{\textcircled{A}}$ 的敏感性, 从而使 Ang $\text{\textcircled{A}}$ 的病理学效应呈现个体差异。据报道其中 A1166/C 多态性可能与冠心病的发病有关<sup>[8]</sup>。本研究结果显示, 冠心病组与正常对照组之间 AA、AC 基因型频率和 A、C 等位基因频率比较差异无显著性, 与国内多数报道一致<sup>[9,10]</sup>。本研究未能证实 AT<sub>1</sub>R 基因 A1166/C 多态性与冠心病相关联, 可能由于 AT<sub>1</sub>R 基因 1166 位点的 A $\rightarrow$ C 颠换位于 3' 端非翻译区, 不影响所编码蛋白的氨基酸结构, 因而不能产生功能改变<sup>[11]</sup>。

冠心病是多基因疾病, 仅分析单个基因不仅获得的信息量少, 而且研究结论呈现多样化。除了与发病群体的遗传异质性及研究对象地域、种族不同有关, 更重要的是 RAS 中 ACE、AGT 和 AT<sub>1</sub>R 等基因的共同作用可能引起血管舒缩及其他生物效应的改变从而影响研究结论, 所以对冠心病病因的研究应进行多基因连锁分析。本文联合分析了 ACE I/D、AGT M235T 及 AT<sub>1</sub>R A1166/C 基因多态性与冠心病的关系, 结果显示同时具有 ACE DD 基因型和 AGT TT 基因型者发生冠心病的风险率显著增高, 且 ACE DD 基因型和 AGT TT 基因型有相互协同作用, 和国外有关报道<sup>[12]</sup>的结论相类似。

冠心病是危及人类健康和生命的疾病之一, 目前尚不能根治。其发病受遗传因素和环境因素的影响, 且遗传因素起重要作用。本研究发现 RAS 中

ACE基因和AGT基因多态性与冠心病的发病有关,证实了冠状动脉病变的可能遗传类型,阐明了RAS的主要基因与冠心病发生发展的可能机制,可能为临床控制冠心病提供有价值的资料。

#### [参考文献]

- [1] Ishigami T, Umemura S, Wamoto T, et al. Molecular variant of angiotensinogen gene is associated with coronary atherosclerosis [J]. *Circulation*, 1995, **91** (4): 951-954
- [2] Sekuri C, Cam FS, Ercan E, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and premature coronary heart disease [J]. *J Renin Ang Aldosterone Syst* 2005, **6** (1): 38-42
- [3] Buraczyska M, Pijanowski Z, Spasiewicz D, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: assessment of the risk of coronary heart disease [J]. *Kardiol Pol* 2003, **58** (1): 1-9
- [4] Markovic BB, Bergovec M, Reiner Z, et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in elderly patients with coronary heart disease [J]. *Coll Antropol* 2007, **31** (1): 179-183
- [5] Jiang X, Dong SH, Luo LJ, et al. Meta-analysis of association of deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene with coronary heart disease in China [J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2006, **40** (5): 351-354
- [6] 施育平, 孟伟华, 单江, 等. 血管紧张素转换酶基因多态性与冠心病及其冠状动脉粥样硬化病变程度的关系 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2006 (3): 287-291
- [7] Reinhardt D, Sigusch HH, Vogt SE, et al. A common variant of the angiotensinogen gene and the risk of coronary artery disease in a German population [J]. *Pharmacazie* 2000, **55** (1): 69-71
- [8] Ye S, Dhillon S, Seear R, et al. Epistatic interaction between variations in the angiotensin I converting enzyme and angiotensin  $\text{AT}_1$  receptor genes in relation to extent of coronary atherosclerosis [J]. *Heart* 2003, **89** (10): 1195-1199
- [9] 刘彩琼, 梁统, 周克元, 等. 广东汉人血管紧张素  $\text{AT}_1$  型受体基因 A/C1166多态性与原发性高血压、冠心病的关系 [J]. *广东医学院学报*, 2001, **9** (6): 406-407
- [10] 彭健, 彭澍, 龚五星. 冠心病患者血管紧张素  $\text{AT}_1$  型受体 A1166/C基因多态性的相关分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (3): 220-222
- [11] Castellano Maurizio, Muiesan Maria Lorenza, Beschi Marina, et al. Angiotensin  $\text{AT}_1$  receptor A/C1166 polymorphism: relationships with blood pressure and cardiovascular structure [J]. *Hypertension*, 1996, **28** (6): 1076-1080
- [12] Fatini C, Abbate R, Pepe G, et al. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile: the role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin  $\text{AT}_1$  receptor and angiotensinogen gene polymorphisms [J]. *Eur Heart J*, 2000, **21** (8): 633-638

(此文编辑 许雪梅)