

• 论 著 •

习惯性流产患者血清 ENO1Ab、ACA、Tim-1 的水平及意义

李绍武,李志霞,肖 华,卓 芬,黄娟娟[△]

海南省第三人民医院检验科,海南三亚 572000

摘 要:目的 探究抗 α -烯醇化酶抗体(ENO1Ab)、抗心磷脂抗体(ACA)、T 细胞免疫球蛋白域黏蛋白域蛋白-1(Tim-1)在习惯性流产(RSA)患者血清中的水平及意义。方法 选取 2016 年 2 月至 2019 年 12 月该院诊治的 124 例 RSA 患者为 RSA 组,选取同期该院体检健康的 129 例早孕女性作为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验法检测所有受试者血清 ENO1Ab、ACA、白细胞介素(IL)-2、IL-4 水平;采用实时荧光定量 PCR 法检测所有受试者血清 Tim-1 水平;分析 RSA 患者血清 ENO1Ab、ACA、Tim-1 水平与 IL-2、IL-4 的相关性;分析 RSA 发生的影响因素。结果 RSA 组患者生殖道感染、孕期被动吸烟比例、血清 ENO1Ab、ACA、Tim-1、IL-2 水平高于健康对照组,IL-4 水平低于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。RSA 患者血清 ENO1Ab、ACA、Tim-1 水平与 IL-2 水平呈正相关($r=0.587、0.473、0.456, P<0.05$),与 IL-4 水平呈负相关($r=-0.462、-0.515、-0.347, P<0.05$),血清 ENO1Ab、ACA 水平与 Tim-1 水平呈正相关($r=0.467、0.465, P<0.05$)。生殖道感染、高 ENO1Ab、ACA、Tim-1、IL-2 水平是影响 RSA 发生的危险因素($P<0.05$),高 IL-4 水平是影响 RSA 发生的保护因素($P<0.05$)。结论 RSA 患者血清 ENO1Ab、ACA、Tim-1 水平均明显升高,三者可能与 IL-2、IL-4 相互作用,进而共同影响 RSA 的发生、发展。

关键词:习惯性流产; 抗 α -烯醇化酶抗体; 抗心磷脂抗体; T 细胞免疫球蛋白域黏蛋白域蛋白-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.018

中图法分类号:R714.21;R446

文章编号:1673-4130(2021)03-0329-05

文献标志码:A

The level and significance of serum ENO1Ab, ACA and Tim-1 in patients with recurrent spontaneous abortion

LI Shaowu, LI Zhixia, XIAO Hua, ZHUO Fen, HUANG Juanjuan[△]

Department of Clinical Laboratory, the Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya, Hainan 572000, China

Abstract: **Objective** To investigate the levels and significance of anti- α -enolase antibody (ENO1Ab), anti-cardiolipin antibody (ACA) and T cell immunoglobulin domain mucin domain-1 (Tim-1) in patients with recurrent spontaneous abortion (RSA). **Methods** Totally 124 cases of RSA patients treated in the hospital from February 2016 to December 2019 were selected as RSA group, and 129 healthy early pregnant women in the hospital during the same period were selected as healthy control group. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the serum levels of ENO1Ab, ACA, IL-2 and IL-4, and real-time quantitative PCR was used to detect the serum Tim-1 level; the correlations between serum ENO1Ab, ACA, Tim-1 levels and IL-2, IL-4 were analyzed; and the influencing factors of RSA were analyzed. **Results** Reproductive tract infection, passive smoking during pregnancy, serum ENO1Ab, ACA, Tim-1, IL-2 levels in RSA group were significantly higher than those in healthy control group, and IL-4 level was significantly lower than that in healthy control group ($P<0.05$). Serum ENO1Ab, ACA and Tim-1 levels were positively correlated with IL-2 levels ($r=0.587, 0.473, 0.456, P<0.05$), and negatively correlated with IL-4 levels ($r=-0.462, -0.515, -0.347, P<0.05$), and serum ENO1Ab and ACA levels were positively correlated with Tim-1 level ($r=0.467, 0.465, P<0.05$). Reproductive tract infection, high levels of ENO1Ab, ACA, TIM-1 and IL-2 were the risk factors of RSA ($P<0.05$), and high level of IL-4 was the protective factor ($P<0.05$). **Conclusion** The serum

作者简介:李绍武,男,主管技师,主要从事临床检验医学方面的研究。 [△] **通信作者,** E-mail: shaowu-doc@aliyun.com。

本文引用格式:李绍武,李志霞,肖华,等.习惯性流产患者血清 ENO1Ab、ACA、Tim-1 的水平及意义[J].国际检验医学杂志,2021,42(3):329-

ENO1Ab, ACA and Tim-1 levels in RSA patients were significantly increased, which may interact with IL-2 and IL-4, and then jointly affect the occurrence and development of RSA.

Key words: recurrent spontaneous abortion; anti- α -enolase antibody; anticardiolipin antibody; T cell immunoglobulin domain mucin domain protein-1

习惯性流产(RSA)是临床常见的早期妊娠并发症,以下腹痛、阴道出血为常见临床症状,严重威胁女性患者身心健康^[1-2]。目前, RSA 发病机制虽尚未完全明确,但研究者认为其发病与环境、内分泌失调、遗传缺陷、炎症反应、免疫功能异常等相关^[3-4]。相关文献报道,抗 α -烯醇化酶(ENO1)抗体(ENO1Ab)在不明原因的 RSA 患者血清中水平升高,可能是不明原因 RSA 的自身免疫生物标志物^[5]。另有研究显示,抗心磷脂抗体(ACA)在 RSA 患者血清中呈高水平,经黄体酮联合孕康口服液治疗后,其水平降低,因此, ACA 可能参与并影响 RSA 的发病过程^[6]。此外, T 细胞免疫球蛋白域黏蛋白域蛋白-1(Tim-1)在 RSA 患者血清中水平升高,经淋巴细胞免疫疗法成功治疗后,其水平下降, Tim-1 可能与 RSA 的病理进展有关^[7]。本研究通过检测 ENO1Ab、ACA、Tim-1 在 RSA 患者血清中的水平,分析三者的临床意义,以期临床早期诊治 RSA 提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2 月至 2019 年 12 月本院诊治的 RSA 患者 124 例为 RSA 组,患者年龄 22~34 岁,平均 (28.08 ± 2.29) 岁;孕周 4~12 周,平均 (8.76 ± 2.54) 周。选择同期本院 129 例体检健康的早孕女性为健康对照组,其中年龄 23~35 岁,平均 (27.96 ± 3.22) 岁;孕周 5~12 周,平均 (8.62 ± 2.43) 周。2 组年龄、孕周比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。收集 2 组年龄、收缩压、舒张压、文化程度、职业、生殖道感染、孕期被动吸烟等一般资料。

RSA 患者纳入标准:(1)患者妊娠孕周为 4~12 周;(2)有 RSA 史。健康对照组纳入标准:(1)既往未出现死胎、死产,无 RSA 史;(2)此次妊娠期间生命体征无任何异常;(3)经 B 超检查胚胎发育健康;(4)无病毒感染史、妇科疾病史。RSA 组、健康对照组排除标准:(1)合并精神异常;(2)合并免疫系统疾病、内分泌系统疾病、心脑血管疾病、遗传性疾病;(3)合并严重心、肝、肾等重要器官功能障碍。所有孕妇自愿参与本研究,均签署知情同意书,且本研究所用方法符合伦理学要求,经本院伦理委员会批准后开展实施。

1.2 仪器与试剂 Trizol Reagent(货号:J44580)购自上海金穗生物科技有限公司, Revert Aid First Strand cDNA Synthesis 试剂盒(货号:69001-3)购自

北京泰泽嘉业科技发展有限公司; SYBR Green master mix(货号:203401)购自上海浩洋生物科技有限公司。重组人 ENO1 蛋白试剂盒(货号:11554-H07E-100)购自上海江莱生物科技有限公司,人 ACA 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(货号:CSB-E04977h-1)购自上海恒斐生物科技有限公司,人白细胞介素(IL)-2 ELISA 试剂盒(货号:QN-PS0055)购自上海乔羽生物科技有限公司, IL-4 ELISA 试剂盒(货号:111010)购自广州蕊特生物科技有限公司。紫外分光光度计(型号:DU-730)购自上海普迪生物技术有限公司, ABI 7500Fast 实时荧光定量 PCR(qPCR)仪(型号:ABI 7500Fast)购自北京安麦格贸易有限公司,酶标仪(型号:AMR-100)购自杭州奥盛仪器有限公司。

1.3 方法

1.3.1 标本收集 收集所有受试者清晨空腹外周血 5~6 mL 于真空采血管中,室温静置 35 min, 4℃以 4 200 r/min 离心 8 min, 留取上层血清,分装于无菌 EP 管中,保存于 -80℃冰箱中,备用。

1.3.2 qPCR 检测血清 Tim-1 水平 于 -80℃冰箱中取出适量冻存血清标本,解冻,以 Trizol 法提取标本总 RNA,参照反转录 Revert Aid First Strand cDNA Synthesis 试剂盒说明书将 RNA 反转录成 cDNA。根据 SYBR Green master mix 扩增反应试剂盒说明书将 PCR 扩增、定量检测。反应体系总体积为 20 μ L: Premix 10 μ L, cDNA 2.0 μ L, ROX Reference Dye II 0.8 μ L, ddH₂O 4.0 μ L, F/R 各 1.6 μ L。反应条件设置:97℃预热 8 min;95℃变性 20 s, 64℃退火 25 s, 40 个循环。Tim-1 以 GAPDH 为内参, Tim-1 上游引物序列为 5'-GAA CAT TAG TCT ACT GAC GGC CAA TAC-3', 下游引物序列为 5'-GAA CCT CCT TTT TGA AGA AAT ACT TTT T-3'; GAPDH 上游引物序列为 5'-GAA GGT GAA GGT CGG AGT C-3', 下游引物序列为 5'-GAA GAT GGT GAT GGG ATT TC-3'。以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 Tim-1 水平。

1.3.3 ELISA 检测血清 ENO1Ab、ACA、IL-2、IL-4 水平 按照血清 ENO1Ab、ACA、IL-2、IL-4 ELISA 试剂盒说明书配制不同水平的标准样品,利用酶标仪检测不同水平标准品在 450 nm 处的吸光度(A)值,绘制各指标的标准回归曲线。取适量冻存血清标本,解冻,检测标本在 450 nm 处的 A 值,根据标准回归

曲线计算血清 ENO1Ab、ACA、IL-2、IL-4 水平。

1.4 统计学处理 本研究所有数据均采用 SPSS 22.0 统计学软件处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行两独立样本 t 检验;计数资料以例数表示,行 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 RSA 患者血清 ENO1Ab、ACA、Tim-1 水平与 IL-2、IL-4 的相关性;采用 Logistic 回归分析 RSA 发生的影响因素。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组一般资料比较 与健康对照组比较,RSA 组患者生殖道感染、孕期被动吸烟比例升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组年龄、收缩压、舒张压、文化程度、职业比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组一般资料比较				
指标	健康对照组 (<i>n</i> =129)	RSA 组 (<i>n</i> =124)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	27.96±4.22	28.08±4.29	0.224	0.823
收缩压($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	110.16±12.04	111.62±12.56	0.944	0.346
舒张压($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	67.65±7.35	68.73±7.48	1.158	0.248
文化程度(<i>n</i>)				
初中及以下	15	20	1.202	0.548
中学	41	35		
大专及以上	73	69		
职业(<i>n</i>)				
科技人员	27	35	7.628	0.054
商业服务业	53	31		
工人	7	10		
其他	42	48		
生殖道感染(<i>n</i>)			12.532	<0.001
是	16	38		
否	113	86		
孕期被动吸烟(<i>n</i>)			5.999	0.014
是	9	21		
否	120	103		

2.2 2 组血清 ENO1Ab、ACA、Tim-1 水平比较 与健康对照组比较,RSA 组患者血清 ENO1Ab、ACA、Tim-1 水平均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组血清 IL-2、IL-4 水平比较 与健康对照组相比,RSA 组患者血清 IL-2 水平明显升高,IL-4 水平明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 RSA 患者血清 ENO1Ab、ACA、Tim-1 水平与 IL-2、IL-4 水平的关系 Pearson 相关分析结果显示,RSA 患者血清 ENO1Ab、ACA、Tim-1 水平与 IL-2 水平呈正相关($P < 0.05$),与 IL-4 水平呈负相关

($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 2 组血清 ENO1Ab、ACA、Tim-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	ENO1Ab(A 值)	ACA(U/mL)	Tim-1 mRNA
健康对照组	129	0.37±0.13	64.95±22.15	1.01±0.32
RSA 组	124	0.56±0.18	134.76±48.64	1.71±0.54
<i>t</i>		9.653	14.785	12.601
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

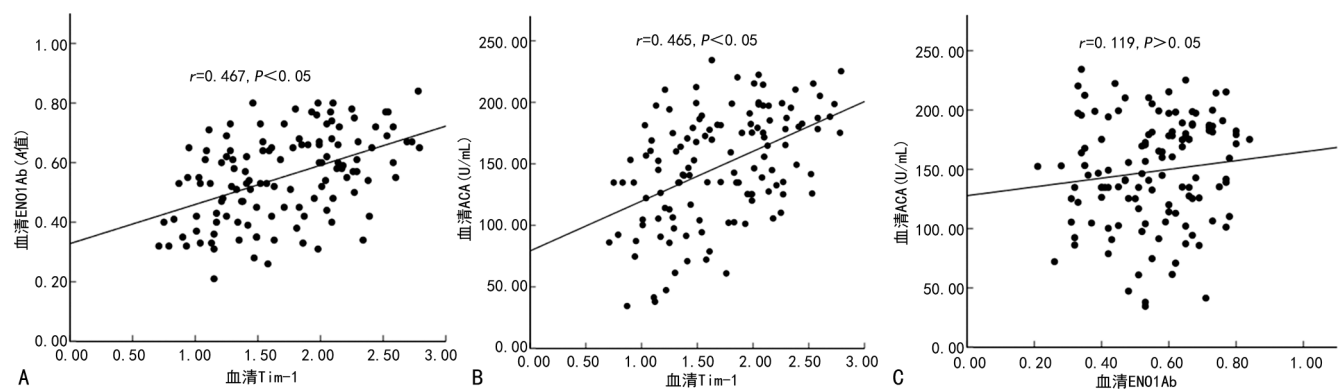
表 3 2 组血清 IL-2、IL-4 水平比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)			
组别	<i>n</i>	IL-2	IL-4
健康对照组	129	2.60±0.93	3.95±1.27
RSA 组	124	3.52±1.06	2.34±0.89
<i>t</i>		7.346	11.635
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 4 RSA 患者血清 ENO1Ab、ACA、Tim-1 水平与 IL-2、IL-4 水平的相关性				
指标	IL-2		IL-4	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ENO1Ab	0.587	<0.001	-0.462	<0.001
ACA	0.473	<0.001	-0.515	<0.001
Tim-1	0.456	<0.001	-0.347	<0.001

2.5 RSA 患者血清 ENO1Ab、ACA、Tim-1 水平间的关系 Pearson 相关分析结果显示,RSA 患者血清 ENO1Ab、ACA 水平与 Tim-1 水平呈正相关($r = 0.467、0.465、P < 0.05$),ENO1Ab 水平与 ACA 水平无明显相关性($r = 0.119、P > 0.05$)。见图 1。

2.6 RSA 发生的影响因素分析 以是否发生 RSA 为因变量,以生殖道感染、孕期被动吸烟、ENO1Ab、ACA、Tim-1、IL-2、IL-4 水平为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示,生殖道感染、高 ENO1Ab、ACA、Tim-1、IL-2 水平是影响 RSA 的危险因素($P < 0.05$),高 IL-4 水平是影响 RSA 的保护因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 RSA 发生的 Logistic 回归分析结果						
指标	β	SE	wald	<i>P</i>	OR	95%CI
生殖道感染	0.568	0.212	7.168	0.007	1.764	1.164~2.673
孕期被动吸烟	0.145	0.126	1.324	0.250	1.156	0.903~1.480
高 ENO1Ab 水平	0.628	0.232	7.317	0.007	1.873	1.189~2.951
高 ACA 水平	0.582	0.224	6.743	0.009	1.789	1.153~2.775
高 Tim-1 水平	0.526	0.218	5.820	0.016	1.692	1.104~2.594
高 IL-2 水平	0.585	0.220	7.071	0.008	1.795	1.166~2.763
高 IL-4 水平	0.293	0.110	7.096	0.008	0.746	0.601~0.925



注:A表示RSA患者血清ENO1Ab水平与Tim-1水平的关系;B表示RSA患者血清ACA水平与Tim-1水平的关系;C表示RSA患者血清ENO1Ab水平与ACA水平的关系。

图1 RSA患者血清ENO1Ab、ACA、Tim-1水平的相关性散点图

3 讨论

ENO1是一种糖酵解酶,其可调控能量代谢,与免疫类疾病关系密切^[8]。有关研究显示,ENO1可作为自身抗原诱导自身免疫反应,可增加自身免疫甲状腺炎女性发生流产的风险^[9]。另有研究表明,自身免疫甲状腺炎患者血清ENO1Ab水平明显增加,ENO1Ab可能在自身免疫甲状腺炎免疫反应过程中起重要作用^[10]。以上研究表明,ENO1或ENO1Ab水平异常可能与免疫功能异常类疾病有关。本研究中RSA组患者血清ENO1Ab水平明显高于健康对照组,与以往研究一致^[3],提示ENO1Ab可能在RSA疾病进程中起重要作用,推测ENO1Ab通过影响免疫反应,进而影响RSA的发生、发展。

ACA是一组自身抗体,其可增加血栓素水平,影响前列腺素生成,引起母体及胎盘发生血管痉挛和供血不足,促进血栓形成;同时,ACA可与胎盘血管相应受体结合,引起蜕膜血管变化,从而导致胎盘栓塞。另外,ACA可刺激血小板聚集,血栓形成加剧,促使胎盘病变加重,进而引起胎盘或胎儿缺血缺氧,从而导致流产^[11]。ACA在原因不明ACA患者中水平较高,经中西医结合治疗后,其水平降低,ACA可能在不明原因RSA中发挥重要作用。本研究中RSA组患者血清ACA水平明显升高,其可能参与并影响RSA病理发展过程。究其原因,ACA可能通过影响胎盘血氧供应等进而在RSA中发挥一定作用。

Tim-1是Tim家族重要成员之一,可与其配体发生特异性结合,进而调控T淋巴细胞增殖、分化,促进细胞因子分泌,激发Th2型免疫应答,进而影响Th1/Th2平衡,与自身免疫病的免疫应答关系密切^[12]。相关研究资料显示,Tim-1在系统性红斑狼疮患者血清中高表达,经人免疫球蛋白和醋酸泼尼松联合治疗后,其水平明显下降,Tim-1可能在系统性红斑狼疮疾病发展中有重要作用^[13]。另有研究显示,Tim-1在原发性胆汁性肝硬化中表达上调,其可作为诊治原发性胆汁性肝硬化的潜在靶标^[14]。以上研究证明,异常

表达的Tim-1可能影响免疫类疾病发病进程。本研究中Tim-1在RSA组患者血清中水平升高,与以往研究一致^[5],提示Tim-1可能在RSA的发生、发展中起一定作用,推测Tim-1通过影响炎症因子释放及Th2型免疫应答,进而影响RSA的病理发展。

既往研究显示,T淋巴细胞亚群比例失衡是影响流产的重要因素^[15]。Th1/Th2细胞因子变化与RSA密切相关,机体Th2型细胞因子较多时有助于维持健康妊娠,但机体Th1型细胞因子较多时可能引发流产^[16]。有关研究显示,IL-2、IL-4分别是由Th1、Th2型细胞分泌的主要细胞因子,RSA患者血清中IL-2水平升高,IL-4水平降低,IL-2、IL-4可能在RSA的免疫反应中起重要作用^[17]。本研究中RSA组患者血清IL-2水平明显高于健康对照组,IL-4水平明显低于健康对照组,与刘文亚等^[17]研究一致,提示IL-2、IL-4可能通过影响机体免疫反应过程,进而参与RSA的发病进程。本研究显示,RSA患者血清ENO1Ab、ACA、Tim-1水平与IL-2水平呈正相关,与IL-4水平呈负相关,提示ENO1Ab、ACA、Tim-1可能与IL-2、IL-4相互作用,进而共同影响RSA的发展过程。进一步研究显示,RSA患者血清ENO1Ab、ACA水平与Tim-1水平呈正相关,提示ENO1Ab、ACA可能与Tim-1相互作用,从而共同影响RSA的发展,但具体影响机制仍需深入研究。研究发现,生殖道感染、高ENO1Ab、ACA、Tim-1、IL-2水平是影响RSA的危险因素,高IL-4水平是影响RSA的保护因素,及时监控血清ENO1Ab、ACA、Tim-1、IL-2、IL-4水平及生殖道感染状况,有助于早期诊治RSA。但本研究样本较少,可能会导致结果出现一定偏差,后续试验将扩大样本量进行深入研究。

参考文献

[1] ZHAO L, LI J, HUANG S, et al. Patients with unexplained recurrent spontaneous abortion show decreased levels of microRNA-146a-5p in the Deciduae[J]. Ann Clin

- 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, MAKRI S 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)