临床研究 文章编号:0253-3626(2010)10-1555-05

缓激肽 β2 受体基因 -58T/C 多态性与高血压病发病风险的 Meta 分析

邹 力,李法琦,周 平
(重庆医科大学附属第一医院老年病科,重庆 400016)

【摘 要】目的:应用 Meta 分析综合评价缓激肽 β2 受体(Bradykinin β2 receptor,BDKR β2)基因 -58T/C 多态性与高血压病(Hypertension)发病风险之间的相关性。方法:检索并筛检电子数据库中符合纳入标准的 BDKR β2 基因 -58T/C 多态性与高血压病关系的病例对照研究文献,应用 RevMan 5.0 和 SPSS 13.0 统计软件对各研究结果进行异质性分析,选择适当的分析模型进行数据定量合并估计其效应,同时进行种族亚组分层分析和发表偏倚的评估。结果:共纳入 10 篇文献,12 项研究共计 1 736 例高血压病患者,1 682 例对照。Meta 分析结果显示:BDKR β2 基因 -58T/C 多态性 CC 基因型携带者的高血压病发病风险是 CT 和 TT 基因型携带者的 1.36 倍(P=0.03)。按不同种族亚组分层分析显示:在日本人群,中国汉族人群和非洲裔美国人群亚组中的 CC 基因型与高血压病的发病风险存在相关性(P<0.05),而高加索人群亚组 CC 基因型与高血压病的发病之间的关系尚不明确(P=0.85)。结论:缓激肽 β2 受体基因 -58T/C 多态性 CC 基因型可能增加高血压病的发病风险,但具有显著的种族差异。

【关键词】Meta 分析;缓激肽 β2 受体;基因多态性;高血压病
【中国图书分类法分类号】R544.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-04-30

A Meta analysis of relationship between BDKR β 2 gene -58T/C polymorphism and the risk of hypertension

ZOU Li, et al
(*Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate synthetically the association between bradykinin β 2 receptor (BDKR β 2) gene -58T/C polymorphism and the risk of hypertension with Meta-analysis. *Methods*: In electronic databases, the literatures of case-control trials of the relation between BDKR β 2 gene -58T/C polymorphism and the hypertension risk were searched, which met the inclusion criteria. Statistical analysis was performed with RevMan 5.0 and SPSS 13.0 to investigate heterogeneity; then suitable models were selected for data combination and effect evaluation and to undertake the analysis of ethnic subgroups and the evaluation of publication bias. *Results*: Totally, 10 literatures, 12 studies, 1 736 cases and 1 682 controls were included. The Meta analysis showed that the hypertension risk of carriers of BDKR β 2 CC genotype was 1.36 times as much as the risk of carriers of CT or TT genotype (P=0.03). Japanese, Chinese Han and African-American CC genotype were related with the hypertension risk (P<0.05); but the association between Caucasian and the hypertension risk was indefinite in the subgroups analysis (P=0.85). *Conclusion*: The CC genotype of BDKR β 2 -58T/C polymorphism might increase the hypertension risk, but this conclusion is notably affected by ethnic differences.

【Key words】Meta-analysis; BDKR β 2; Gene polymorphism; Hypertension

作者介绍:邹 力(1977-),男,住院医师,硕士,
研究方向:高血压病发病机制的研究。
通讯作者:李法琦,男,教授,E-mail:faqili_2006@yahoo.com.cn。

monia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes [J]. Pediatric, 2002, 109: 758-764.

[11] 张 波,张晓兵,龚雅丽,等.4262 株医院感染病原菌的分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2008,18(3):418-421.

[12] Ozkurt Z, Ertek M, Erot S, et al. The risk factors for acqui sition of imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa in the burn unit[J]. Burns, 2005, 31(7): 870-873.

[13] Trouillet J L, Vuagnat A, Combes A, et al. Pseudomonas aeruginosa Ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to Piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms[J]. Clinical infectious disea-ses, 2002, 34(8): 1047-1054.

[14] Lee S O, Kim N J, Choi S H, et al. Predisposing factor for acquisition of imipenem-resistant Acinetobacter baumannii: a case-control study[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2004, 48(1): 224-228.

[15] Husni R N, Goldstein L S, Arroliga AC, et al. Predisposing factor for anoutbreak of multidrug-resistant Acinetobacter nosocomial pneumoniai among intubated patients[J]. Chest, 1999, 115(5): 1378-1382.

(责任编辑:关蕴良)

高血压病(Hypertension)是一与基因遗传有关的复杂的多因素疾病,其遗传可能性约占 30%。激肽释放酶 - 激肽系统(Kallikrein- kinin system,KKS)在血压和肾脏钠的调节中发挥重要作用。缓激肽受体是位于细胞表面的 G 蛋白偶联受体,有 2 个亚型,即缓激肽 β1 和 β2 受体。缓激肽 β2 受体(Bradykinin β2 receptor,BDKR β2) 对缓激肽效应的调节起主要作用,其基因是参与高血压病发病的候选基因之一[1-3]。近年来,已有许多 BDKR β2 基因 -58T/C 多态性与高血压病相关性的病例对照研究文献报道,但是研究结果缺乏一致性。我们应用 Meta 分析方法对 BDKR β2 基因 -58T/C 多态性与高血压病关系的研究结果进行综合定量评价,以期获得该基因多态性与高血压病发病风险之间的可靠证据,为高血压病的发病预测和防治提供依据。

1 材料与方法

1.1 文献纳入和排除标准

纳入标准:(1)研究内容为探讨 BDKR β2 基因 -58T/C 多态性与高血压病关系;(2)研究类型为病例 - 对照研究,均为假设 BDKR β2 基因多态性与高血压病密切相关的研究,各研究的研究方法及研究假设相似;(3)病例组符合 1999 年世界卫生组织/国际高血压协会(WHO/ISH)确定的诊断标准:收缩压(SBP)≥140 mmHg,和(或)舒张压(DBP)≥90 mmHg;对照组为正常血压人群。(4)原始资料均为已公开发表的文献;(5)各文献须直接或间接提供综合的统计指标:OR 值(Odds ratio,OR)以及不同基因型及等位基因的频率分布资料[4]。

排除标准:(1)统计数据与纳入标准不符;(2)重复文献及数据;(3)数据不完整而无法利用的文献;(4)病例组包含继发性高血压患者的研究。

1.2 文献检索策略

文献检索采用关键词途径进行检索。中文文献使用关键词"缓激肽"、"基因"、"多态性"、"高血压"等并列检索维普中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、中国生物文献全文数据库、中国博士学位论文全文数据库、中国优秀硕士学位论文全文数据库、中国重要会议论文全文数据库、万方学位论文全文数据库等电子数据库。外文文献使用关键词"kinin"、"bradykinin"、"kinin receptor"、"bradykinin receptor"、"gene"、"polymorphism"、"hypertension"、"BDKR β2"等并列检索 Medline、PubMed、Elsevier、Ovid、Wiley-Blackwell、BMJ Journals、EBSCO 等电子数据库。

系统检索了 1979 年 1 月到 2009 年 6 月之间发表的有关 BDKR β2 基因 -58T/C 多态性与高血压病相关性的文献。筛选了那些探讨该基因位点多态性与高血压病关系的研究,并回顾检索文献的参考文献,将符合本研究条件的参考文献亦列入该研究之中,尽量查全,以免遗漏任何符合标准的文献,并在我校信息部订购必要的期刊全文。检索时无语种限制。共检索到 13 篇相关文献,末次检索时间为 2009 年 6 月 15 日。

1.3 文献质量评价

文献的选择按是否满足纳入与排除标准,必要时和作者取得联系核实数据。对各独立研究从以下几方面进行质量评估,以考察各个研究是否存在偏倚及其影响程度:(1)实验设计是否科学;(2)研究对象的纳入标准及其基本构成特征是否明确;(3)处理因素及其方法是否准确;(4)统计方法是否恰当;(5)是否对本研究所存在的偏倚进行了讨论。以上 5 项,满足一项为 1 分,总分≥3 分者质量可靠。对各研究中人群的基因型分布进行 Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡检验[4],计算使用 SPSS 13.0 统计软件进行,对照组不符合 H-W 遗传平衡定律的文献予以剔除,同时还参考 Lichtenstein MJ 等[5]文献质量评价标准,将重复报告、研究质量差、报道信息不全的文献予以剔除。

1.4 信息采集

从研究中提取的信息包括:(1)文献作者、国籍、研究对象国家和种族背景、发表年代和杂志名称;(2)纳入研究总的样本量大小、病例和对照组研究对象的选择标准、种族、年龄、性别等特点;(3)病例组和对照组研究对象的基因型及等位基因频率;(4)样本来源和基因多态性分析采用的方法。

1.5 统计学分析

本次 Meta 分析的主要效应量为 BDKR β2 基因 -58 位点 CC 基因型个体相对于 CT+TT 基因型个体的比值比(OR 值)及其 95%可信区间(95% confidence interval,95%CI),探讨 CC 基因型能否增加高血压病发病风险。通过直接或间接提取相关数据,应用由国际循证医学协作组 Cochrane 提供的 Meta 分析软件包 RevMan 5.0 和 SPSS 13.0 统计软件完成数据分析。

(1)异质性检验(Heterogeneity test):对资料进行异质性检验,如果研究间无显著异质性($P>0.05$),采用 Peto Mantel-Haenszel 固定效应模型对效应量进行加权合并;如果研究间有显著异质性($P\leq0.05$),则采用 Dersimonian-Laird 随机效应模型对效应量进行加权合并。

(2)绘制森林图(Forest plot):展示 Meta 分析的结果和特征。

(3)亚组分层分析:在我们的 Meta 分析中,考虑到东、西方种族间存在遗传异质性,本研究决定按东、西方人群进行亚组分层分析,并给出了不同种族的 OR 值、95%CI 以及效应检验结果。

(4)偏倚评估:①绘制漏斗图(Funnel plot)评估选择性、低质量性、真实异质性及假象等偏倚;②根据 Egger's 检验[6],即以 lnOR 除以其标准误为因变量,其标准误的倒数为自变量,进行直线回归分析和假设检验,设 $P<0.05$ 有统计学意义,验证漏斗图的对称性,进行发表偏倚的评估;③计算失效安全数(Number of fail-safe,Nfs)[7],估计发表偏倚对数据合并结果的影响,即需要多少阴性结果才能逆转 Meta 分析有显着意义的结论。当 $P=0.05$ 时,$Nfs0.05=(\sum Z/1.645)2-S$;当

P=0.01 时，Nfs0.01=(∑Z/2.33)2-S，式中 S 为纳入的研究个数，Z 为各独立研究的 Z 值。Egger's 检验和失效安全数(Nfs)均采用 SPSS 13.0 统计软件运算。

2 结 果

2.1 研究特点及文献纳入情况

总共检索到 13 篇文献，其中 3 篇因以下原因被剔除：1 篇报道基因型信息不全，1 篇不能提供完整的统计数据，1 篇存在重复数据。最后，共有 10 篇文献[1~3,8~14]符合纳入标准（其中部分文献已和作者取得联系并核实数据），均评分总分≥3 分且质量可靠。Hardy-Weinberg 遗传平衡检验结果显示所有文献对照组中的基因型分布均符合 H-W 遗传平衡定律。共有 3 418 例 12 项研究人群纳入研究，包括 1 736 例高血压病患者和 1 682 例对照者，其中 3 项为日本人群(Japanese，JP)、2 项为中国汉族人群(Chinese Han，CH)、1 项为中国哈萨克族人群(Chinese Kazakans，CK)、2 项为非洲裔美国人群(African-American，AA)、3 项为高加索人群(Caucasian)，均为以医院为基础的病例－对照研究。研究人群的年龄跨度为 22～83 岁(见表 1)。

2.2 异质性检验和基因型与发病风险的关系

2.2.1 各项独立研究合并统计分析 我们首先对各项独立研究进行异质性检验。检验结果 P=0.001，I^2=64%，提示各独立研究间存在显著的异质性，故采用随机效应模型对 OR 值[OR=CC/(CT+TT)]进行合并统计分析。总体合并 OR=1.36(95%CI=1.04～1.79)，总体效应检验 Z=2.23，P=0.03，合并结果存在统计学差异，说明 BDKR β 2 基因 -58T/C 多态性与高血压病发病风险存在相关性，CC 基因型发生高血压病的风险是 CT+TT 基因型的 1.36 倍(见图 1)。

2.2.2 各个种族亚组统计分析 由于东、西方人群间存在明显的遗传异质性，本研究决定按东、西方人群再进行亚组分析。我们将亚洲人群分为日本人群和中国人群两个亚组分析。日本人群亚组异质性检验 P=0.26，I^2=25%，无显著异质性，适用 Peto 固定效应模型合并统计分析。合并后日本人群亚组 OR=1.34(95%CI=1.03～1.76)，效应检验 Z=2.14，P=0.03，合并结果存在统计学差异，表明 BDKR β 2 基因 -58T/C 多态性与日本人群高血压病发病风险存在相关性，CC 基因型发生高血压病风险是 CT+TT 基因型的 1.34 倍。中国人群亚组异质性检验 P<0.0001，I^2=86%，提示存在相当大的异质性，故采用随机效应模型进行合并统计分析。合并后中国人群亚组 OR=1.60(95%CI=0.71～3.62)，效应检验 Z=1.13，P=0.26，亚组统计合并结果不存在统计学差异，可能是由于中国人群亚组中民族因素的原因所致(见图 2)。

因为中国哈萨克族人群 BDKR β 2 基因 -58T/C 多态性检测结果与高血压病发病并无关系，在排除该研究后，对汉族人群亚组异质性检验 P=0.24，I^2=30%，提示无显著异质性，可采用 Peto 固定效应模型合并统计分析。合并后汉族人群 OR=2.17(95%CI=1.49～3.16)，效应检验 Z=4.02，P<0.000 1，合并结果存在显著的统计学差异，表明 BDKR β 2 基因 -58T/C 多态性与汉族人群高血压病发病风险存在相关性，CC 基因型发生高血压病风险是 CT+TT 基因型的 2.17 倍(见图 3)。

我们将西方人群分为非洲裔美国人群和高加索人群两个亚组分析。异质性检验显示，两种人群的 P 值分别为 0.37 和 0.18，I^2 值分别为 0%和 42%，说明研究无显著异质性，均适用 Peto 固定效应模型分别进行合并统计分析。合并后非洲裔美国人群亚组 OR=1.56(95%CI=1.05～2.32)，效应检验 Z=2.21，P=0.03，合并结果存在统计学差异，说明 BDKR β 2 基因 -58T/C 多态性与非洲裔美国人群高血压病发病风险存在相关性，CC 基因型发生高血压病风险是 CT+TT 基因型的 1.56 倍。但是，合并后高加索人群亚组 OR=1.03(95%CI=0.74～

表 1 纳入 Meta 分析的各研究文献的一般信息

作者(年)	国籍	种族	文献质量	高血压组基因型			对照组基因型		
				CC	CT	TT	CC	CT	TT
Mukae S(1999)	日本	JP	5	28	59	13	18	57	25
GainerJV(2000)	美国	AA	4	41	34	2	45	58	17
Wang B(2001)	中国	CH	5	31	74	15	17	57	24
Aoki S(2001)	日本	JP	4	43	88	19	28	84	38
王兵 (2001)	中国	CH	5	30	63	13	17	57	24
Fu Y (2004)	日本	JP	4	66	139	70	98	227	116
Cui J (2005)	美国	AC	3	37	55	27	27	47	16
Cui J (2005)	美国	GC	3	25	46	25	32	43	17
Cui J (2005)	美国	AA	3	59	44	10	43	32	20
Milan A(2005)	意大利	IC	4	49	59	21	28	52	15
董会奕(2006)	中国	CH	4	35	47	15	11	51	24
李南方(2008)	中国	CK	5	53	199	102	48	106	62

注：AC 美国高加索人，GC 希腊高加索人，IC 意大利高加索人

1.45)，效应检验 Z=0.19，P=0.85，亚组统计合并结果不存在统计学差异，表明 BDKR β2 基因 -58T/C 多态性与高加索人群高血压病的发病之间是否存在关联尚不能得出肯定结论，原因可能是由于西方高加索人群构成复杂、研究对象的选择标准和年龄及性别等差异、样本含量相对较少、实验误差等因素造成的(见图 3)。

2.3 发表偏倚的评估

(1)漏斗图显示，各研究人群组总的分布基本对称(见图 4)。(2)根据 Egger's 检验结果：回归方程的 Y 轴截距为 4.140 (95% CI=-0.136 ~ 8.415)，包含 0，t=2.157(P=0.056)，故在 P=0.05 水平认为漏斗图是对称的，所纳入的总的研究不存在发表偏倚。(3)计算各研究人群组总的失效安全数：P=0.05 时，Nfs0.05=128.03，P=0.01 时，Nfs0.01=57.80。表明当 P 分别为 0.05 和 0.01 时，至少分别需要 128 项和 58 项无统计学意义的阴性结果才能逆转总的研究结论。因为种族因素、研究对象的选择差异、样本含量相对较少、实验误差等因素造成总的研究结果存在显著发表偏倚，所以上述失效安全数仅作为参考。由于各种族亚组的研究较少，未作亚组发表偏倚的评估。

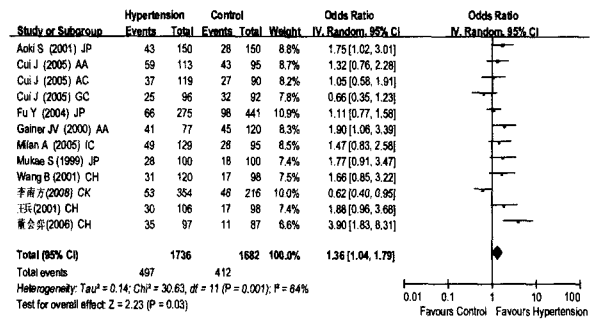


图 1 总体 BDKR β2 -58T/C 多态性与高血压病关系的森林图

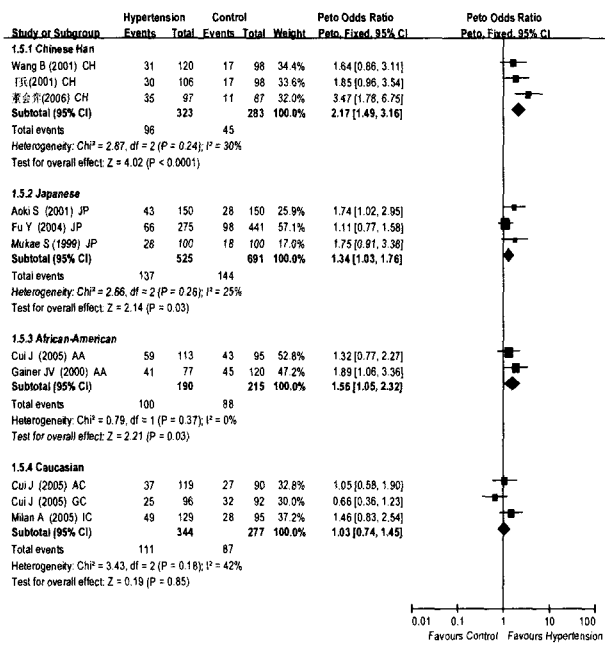


图 3 4 个亚组 BDKR β2 基因 -58T/C 多态性与高血压病关系的森林图

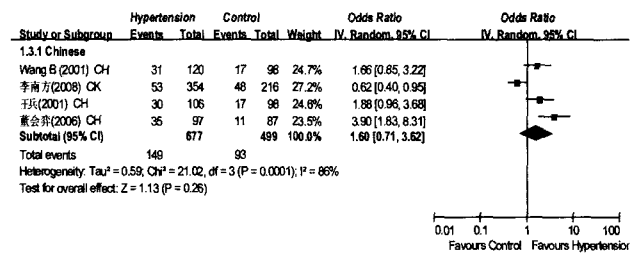


图 2 中国人亚组 BDKR β2 -58T/C 多态性与高血压病关系的森林图

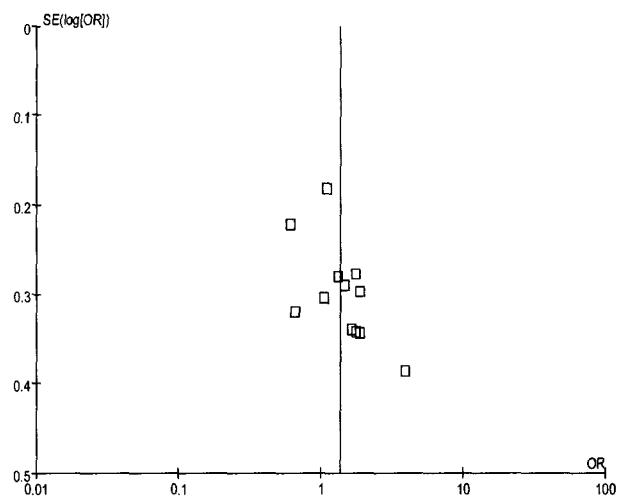


图 4 以各研究 OR 值为横坐标，SE(log[OR]) 值为纵坐标绘制的漏斗图

3 讨 论

我们首次应用循证医学的原理，对缓激肽 β2 受体(BDKR β2)基因 -58T/C 多态性的研究进行了定量综合评价。由于 BDKR β2 对缓激肽效应的调节起主要作用，其基因是参与高血压病发病的候选基因之一，因此位于缓激肽 β2 受体的启动子区域 -58 位点的碱基突变(C→T)可能影响该基因的转录率。BDKR β2 基因启动子的低转录活性可以导致高血压病的发展。日本 Mukae S[11]报道 CC 基因型携带者的收缩压高于 CT+TT 基因型携带者，但是各个研究结果缺乏一致性[3,10,13]。

本次 Meta 分析纳入的 12 项研究间存在着显著的异质性(I^2=64%)。按照 RevMan 5.0 使用者手册的建议，我们采用了随机效应模型合并分析全部研究，表明 BDKR β2 基因 -58 位点 CC 基因型与高血压病发病风险存在相关性(P=0.03)。漏斗图和 Egger's 检验结果显示，所纳入的总的研究不存在发表偏倚。我们考虑到东、西方人群间存在明显的基因内部结构的遗传差别是上述异质性出现显著差异的主要原因，而这将影响基因型分布频率与高血压病发病之间的关系，因此本研究决定再按东、西方人群进行亚组分析。

在进行东、西方种族人群亚组分析后，我们发现 BDKR β 2 基因 -58 位点 CC 基因型与高血压病发病风险之间存在显著的种族差异。在统计分析日本人群、中国汉族人群和非洲裔美国人群亚组后，可以认为 3 个亚组人群的高血压病发病与 BDKR β 2 基因 -58T/C 多态性之间均存在一定的相关性，其 CC 基因型的高血压病发病风险分别是 CT+TT 基因型的 1.34、2.17 和 1.56 倍，而中国哈萨克族人群 BDKR β 2 基因 -58T/C 多态性检测结果与高血压病发病并无关系(OR=0.61，P=0.07)。但是，3 个地区的高加索人群的研究结果进行合并统计分析后表明：BDKR β 2 基因 -58T/C 多态性与高加索人群的高血压病发病之间的关系尚不能明确(OR=1.03，P=0.85)。

造成上述统计差异的另一个重要原因就是混淆因素(Confounding factors)的作用。当我们研究 BDKR β 2 基因 -58 位点多态性与高血压病发病之间的关系时，其它外部因素容易混淆所研究的暴露因素与疾病的联系，从而造成混杂偏倚(Confounding bias)。除了前面提到的种族因素以外，在流行病学研究中，性别、年龄也是最常见的混杂因素。而潜在的高血压病危险因子，例如：肥胖、血脂、食盐和酒精摄入、吸烟、精神应激和环境因素等在暴露组与对照组中的不均衡分布，均会影响或干扰所研究的暴露因素与疾病的联系[15]。本次 Meta 分析纳入的文献 1、2、3、8 和 10 中记载：在病例组和对照组的样本中存在年龄、体重、血脂、吸烟和 BMI 等危险因素的不平衡分布，这将扩大实验研究的暴露因素对高血压病发病风险的作用，并对 Meta 分析总的 OR 值造成一定程度的影响。

此外，我们的 Meta 分析也存在一定的局限性：(1)纳入分析的研究间存在明显的种族遗传异质性，在进行东、西方人群总体分析时显著，各个亚组分析时也存在较明显的差异；(2)本研究所采用的文献大部分是以医院为基础的病例对照研究，基因型的测定局限于方便易得的住院病人和体检者，其生存状态同社区人群也有一定差异，这就可能因选择偏倚而导致错误的结论；(3)因为各研究没有统一组织，各种致混淆因素都可能会影响我们的分析结果。

总之，我们的 Meta 分析显示 BDKR β 2 基因 -58 位点CC 基因型与高血压病的发病存在相关性，在非洲裔美国人群、日本人群和中国汉族人群亚组较明显，而中国哈萨克族人群和西方高加索人群中的关系尚不明确。在已发表的研究中，不同的研究设计、种族和其他各种致混淆因素的相互作用都会影响 BDKR β 2 基因 -58T/C 基因多态性同高血压病发病的相关性。本文也仅是一个初步分析结果，可能存在一定的混杂编倚，今后需继续研究完善。在未来的研究中，我们有必要增加各种族研究的次数与例数，多个地域采集样本，组织统一的大样本研究，制定统一的观察指标和研究不同影响因子对该基因多态性的作用，以及采用分层分析、标准化或多因素分析的方法处理研究中产生的混杂偏倚等，从而进一步提高 Meta 分析的准确性。

参 考 文 献

[1] Mukae S, Aoki S, Itoh S, et al. Promoter polymorphism of the beta2 bradykinin receptor gene is associated with essential hypertension[J]. Jpn Circ J, 1999, 63(10): 759-762.

[2] Gainer J V, Brown N J, Bachvarova M, et al. Altered frequency of a promoter polymorphism of the kinin B2 receptor gene in hypertensive African-Americans[J]. Am J Hypertens, 2000, 13(12): 1268-1273.

[3] Cui J, Melista E, Chazaro I, et al. Sequence variation of bradykinin receptors B1 and B2 and association with hypertension[J]. J Hypertens, 2005, 23(1): 55-62.

[4] Munafò M R, Flint J. Meta-analysis of genetic association studies[J]. Trends in Genetics, 2004, 20(9): 439-444.

[5] Lichtensteln M J, Mulrow C D, Elwood P C, et al. Guidelines for rereading case-control studies[J]. J Chronic Dis, 1987, 40: 893-903.

[6] Egger M, Smith G D, Schneidet M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. BMJ, 1997, 315: 629-634.

[7] Rosenthal R. The "file drawer problem" and tolerance for null results [J]. Psychol Bull, 1979, 86: 638-641.

[8] Wang B, Dang A, Liu G. Genetic variation in the promoter region of the beta2 bradykinin receptor gene is associated with essential hypertension in a Chinese Han population[J]. Hypertens Res, 2001, 24(3): 299-302.

[9] Aoki S, Mukae S, Itoh S, et al. The genetic factor in acute myocardial infarction with hypertension[J]. Jpn Circ J, 2001, 65(7): 621-626.

[10] Fu Y, Katsuya T, Matsuo A, et al. Relationship of bradykinin B2 receptor gene polymorphism with essential hypertension and left ventricular hypertrophy[J]. Hypertens Res, 2004, 27(12): 933-938.

[11] Milan A, Mulatero P, Williams T A, et al. Bradykinin B2 receptor gene (-58T/C) polymorphism influences baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients[J]. J Hypertens, 2005, 23(1): 63-69.

[12] 董会奕，李秋荣，王 勤，等. β 2-BKR 基因和 AGT 基因多态性与高血压病的相关性研究[J].第三军医大学学报，2006，28(11)：1252-1254.

[13] 李南方，汪迎春，周 玲，等. 缓激肽 β 2 受体基因启动子区 -58T/C 多态性与哈萨克族人原发性高血压的相关性分析[J]. 医学分子生物学杂志，2008，5(2)：110-113.

[14] 王 兵，刘国杖，党爱民. 缓激肽 β 2 受体基因启动子区点突变与高血压病的关系[J].中华心血管病杂志，2001，9(4)：203-205.

[15] 狄贯一. 流行病学[M].第 4 版.北京：人民卫生出版社.1997. 105-106.

(责任编辑：关蕴良)