

· 论著 ·

血管紧张素转换酶基因 rs4353 多态性与糖尿病微血管病变的相关性研究

刘晓妮 王颖 李桃桃 马小敏 梁彦

【摘要】 目的 探讨血管紧张素转换酶(ACE)基因 rs4353、rs4461142 和 rs8066114 位点多态性与糖尿病微血管病变的相关性。**方法** 选择 2016 年 1 月至 2017 年 1 月在延安市人民医院治疗的 675 例 2 型糖尿病(T2DM)患者,按照是否合并微血管病变分为糖尿病视网膜病变(DR) + /糖尿病肾病(DN) + 组 130 例、DR + /DN - 组 118 例、DR - /DN + 组 236 例和 DR - /DN - 组 191 例。采用 PCR-限制性片段长度多态性法检测 ACE 基因 rs4353、rs4461142 和 rs8066114 多态性,并收集患者一般病史资料及主要生化指标进行统计学分析。**结果** 与 DR - /DN - 组相比,DR + /DN + 组、DR + /DN - 组、DR - /DN + 组 GG 基因型和 G 等位基因分布频率差异均具有统计学意义($\chi^2 = 7.075 \sim 8.951$, P 均 < 0.01); 各组 rs4461142 和 rs8066114 位点基因型和等位基因分布频率差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。多因素 logistic 回归分析结果显示,ACE 基因 rs4353 位点 G 等位基因是糖尿病微血管病变的保护性因素($OR = 0.715$, 95% $CI: 0.418 \sim 0.923$, $P = 0.007$)。**结论** 对于 T2DM 患者 ACE 基因 rs4353 位点多态性可能与糖尿病微血管病变易感性相关。

【关键词】 血管紧张素转换酶; 基因多态性; 2 型糖尿病; 糖尿病微血管病变; 糖尿病视网膜病变; 糖尿病肾病

Association between angiotensin converting enzyme gene rs4353 polymorphism and diabetic microangiopathy Liu Xiaoni*, Wang Ying, Li Taotao, Ma Xiaomin, Liang Yan. * Department of Endocrinology, Yan'an People's Hospital, Anan 716000, China

Corresponding author: Liang Yan, Email: hletian51@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the association between angiotensin-converting enzyme (ACE) gene rs4353, rs4461142, rs8066114 polymorphism and diabetic microangiopathy. **Methods** A total of 675 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) hospitalized in Yan'an People's Hospital from January 2016 to January 2017 were recruited to participate in the study. According to their status of diabetic microangiopathy, they were divided into diabetic retinopathy (DR) + /diabetic nephropathy (DN) + group ($n = 130$), DR + /DN - group ($n = 118$), DR - /DN + group ($n = 236$) and DR - /DN - group ($n = 191$). Genotype was determined by PCR-restriction fragment length polymorphism for the ACE gene rs4353, rs4461142 and rs8066114 polymorphism. Other general clinical data and biochemical indices were collected for statistical analysis. **Results** Compared with DR - /DN - group, the GG genotype and G allele frequencies of ACE gene rs4353 in DR + /DN + group, DR + /DN - group and DR - /DN + group were significantly different ($\chi^2 = 7.075 \sim 8.951$, all $P < 0.01$). However, the genotype and allele frequencies of rs4461142 and rs8066114 did not differ among four groups (all $P > 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that G allele of rs4353 was protective factor for diabetic microangiopathy ($OR = 0.715$, 95% $CI: 0.418 \sim 0.923$, $P = 0.007$). **Conclusion** ACE gene rs4353 polymorphism may be closely related to the susceptibility of diabetic microangiopathy for patients with T2DM.

【Key words】 Angiotensin converting enzyme; Gene polymorphism; Type 2 diabetes mellitus; Diabetic microangiopathy; Diabetic retinopathy; Diabetic nephropathy

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.03.002

作者单位: 716000 延安市人民医院内分泌科(刘晓妮、王颖、李桃桃、马小敏); 727000 铜川市人民医院肾脏内分泌科(梁彦)

通信作者: 梁彦, Email: hletian51@163.com

糖尿病微血管病变包括糖尿病视网膜病变(DR)和糖尿病肾病(DN),是2型糖尿病(T2DM)患者最常见的并发症之一,严重影响T2DM患者的生存和生活质量。近年来,不断有研究发现,血管紧张素转换酶(ACE)与糖尿病微血管病变密切相关^[1-3]。且相继有研究结果显示ACE基因插入(I)/缺失(D)多态性与DR及DN易感性相关^[4-5]。然而,对于ACE基因其他单核苷酸多态性(SNP)位点与糖尿病微血管病变相关性的研究目前鲜有报道。基于此,本研究根据中国汉族人的基因分型结果(publicdata release 21a/phase II. Jan. 2007),按照 $r^2 \geq 0.8$,最小等位基因频率(MAF) > 0.05的标准,选取ACE基因rs4353、rs4461142和rs8066114三个标签SNP位点,观察其与糖尿病微血管病变易感性的相关性,为临床工作提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2016年1月至2017年1月于延安市人民医院内分泌科住院治疗的T2DM患者纳入研究,纳入标准:(1)发病年龄<60岁。(2)T2DM诊断符合1999年WHO制定的诊断标准。(3)临床资料完整,用药依从性Morisky量表评分 ≥ 6 分。(4)对于合并DR/DN患者,发现DR/DN时T2DM病程<5年,对于无糖尿病微血管病变患者,病程>10年。排除标准:(1)其他类型糖尿病。(2)明确由外伤或其他病因导致的肾功能异常、视网膜病变。(3)合并精神疾病。(4)妊娠期女性。本研究共纳入675例患者,其中男性364例,女性311例,平均发病年龄(46.4 \pm 9.5)岁。所有入组患者按照伴(+)或不伴(-)DR/DN[DR诊断依靠眼底检查;DN诊断需满足24h尿白蛋白 ≥ 0.5 g和(或)尿白蛋白排泄率 ≥ 20 μ g/min],分为DR+/DN+组(130例),男性77例,女性53例,平均发病年龄(47.4 \pm 10.1)岁;DR+/DN-组(118例),男性63

例,女性55例,平均年龄(46.8 \pm 9.8)岁;DR-/DN+组(236例),男性126例,女性110例,平均年龄(45.9 \pm 9.0)岁;DR-/DN-组(191例),男性98例,女性93例,平均年龄(46.0 \pm 9.4)岁。本研究所有研究对象均为出生并长期生活于陕西地区的汉族人,彼此无血缘关系。本研究经过本院伦理委员会批准同意,全部调查和取样均征得受试者同意并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 病史采集 对所有研究对象进行标准化问卷调查,包括年龄、性别、籍贯、职业、疾病史、病程、吸烟史、体重史、身高、体重。

1.2.2 生化指标检测 采集清晨空腹时外周静脉血,采用离子交换色谱法检测糖化血红蛋白水平;采用己糖激酶法检测血糖水平;所有生化指标由OLYMPUS-AU5400全自动生化分析仪进行检测。

1.2.3 基因组DNA提取 采集部分外周静脉血样本,采用DNA提取试剂盒(天根生化科技有限公司,北京)提取全血基因组DNA。

1.2.4 PCR扩增及酶切 本研究引物均由上海生物技术有限公司设计及合成,见表1。PCR反应体系主要包括:上、下游引物各1 μ l, dNTP混合物2 μ l, TaqDNA聚合酶0.25 μ l, 模板DNA 1 μ l, 10 \times Buffer 2.5 μ l。反应条件:95 $^{\circ}$ C预变性4 min,然后按照变性95 $^{\circ}$ C 20 s、退火60 $^{\circ}$ C~65 $^{\circ}$ C 30 s、延长72 $^{\circ}$ C 45~50 s的顺序循环30周期,最后72 $^{\circ}$ C延长3 min,具体反应参数详见表1。取0.5 μ l延伸产物使用限制性内切酶进行酶切,酶切体系(20 μ l)包括:PCR产物17 μ l, 10 \times Buffer 2 μ l和内切酶1 μ l,反应条件为37 $^{\circ}$ C 16 h,然后65 $^{\circ}$ C酶切10 min终止反应。

1.2.5 基因型判读 取最终酶切产物紫外灯下观察并摄片,并对每例患者3个基因位点基因型进行判读。

表1 引物序列及反应相关参数

基因位点	引物	退火温度($^{\circ}$ C)	延长时间(s)	PCR扩增产物(bp)
rs4353	上游:5'-CTTGGGCTGAATAAGTTTGTGCG-3'	65	50	228
	下游:5'-GCACTGGGACATTGTGCTACTTTCTA-3'			
rs4461142	上游:5'-TTCTTTCTTACGGTTCT-3'	60	45	283
	下游:5'-TTGACTGGCTGTGC-3'			
rs8066114	上游:5'-ACGTTGGATGTCAAGCAATCCTCCACATC-3'	65	50	150
	下游:5'-ACGTTGGATGACCCTGATAACCTGAAGGTC-3'			

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件分析处理,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料结果以构成百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Hardy-Weinberg 平衡定律检验各位点基因型分布情况。采用比值比 (OR) 及其 95% CI 表示相对风险度。采用二分类多因素 logistic 后退逐步回归法评价 ACE 基因多态性与糖尿病微血管病变的相关关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般临床资料比较 各组患者在性别、发病年龄、糖尿病家族史、体重指数、高血压、吸烟、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) 及使用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂 (ACEI/ARB) 药物方面差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05);与 DR-/DN-组相比,DR+/DN+组和 DR+/DN-组糖化血红蛋白均明显升高 ($P < 0.05$);与 DR-/DN-组相比,DR+/DN+组和 DR-/DN+组使用胰岛素比例均明显增加 ($P < 0.05$),见表 2。

2.2 ACE 基因多态性与糖尿病微血管病变易感性的关系 与 DR-/DN-组相比,DR+/DN+组、DR+/DN-组、DR-/DN+组 GG 基因型和 G 等位基因分布频率差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.01);各组 rs4461142 和 rs8066114 位点基因型和等位基因分布频率差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05),见表 3。

2.3 多因素 logistic 回归分析 将 DR+/DN+组、

DR+/DN-组、DR-/DN+组合并为糖尿病微血管病变组,采用多因素 logistic 回归分析,校正性别、发病年龄、糖化血红蛋白和是否使用胰岛素等参数后,结果显示 ACE 基因 rs4353 位点 G 等位基因是糖尿病微血管病变的保护性因素 ($OR = 0.715$, 95% CI: 0.418 ~ 0.923, $P = 0.007$)。

3 讨论

本研究探讨了 T2DM 患者 ACE 基因 rs4353、rs4461142 和 rs8066114 多态性与糖尿病微血管病变的关系,发现 rs4353 位点多态性与 DR 和 DN 发生均密切相关,rs4353 位点 G 等位基因是发生糖尿病微血管病变的保护性因素,可显著减少 DR 和 DN 的发生风险。

越来越多的研究证据表明,T2DM 是一种具有明显遗传倾向的多基因疾病,遗传因素和环境因素共同促成了糖尿病的发生^[6]。微血管病变是糖尿病最常见的慢性并发症,也是目前致盲和导致终末期肾病最重要的病因之一,严重影响 T2DM 患者的生存和生活质量。既往有研究表明,严格控制血糖可显著降低 DR 和 DN 的发生风险,但并不能完全阻止其发生与进展^[7]。另一方面,临床中可发现不少患者持续高血糖却不发生慢性微血管并发症。同时,还有研究表明 DR 和 DN 的发生均具有一定的遗传倾向和家族聚集性,在单卵双生的双胞胎中有一致的患病率^[8]。这些研究证据均提示除高血糖和环境因素外,遗传因素也可能参与了糖尿病微血管病变的发病。

表 2 各组一般临床资料比较

组别	例数	性别(男/女)	发病年龄 (岁)	糖尿病家族史 [n(%)]	体重指数 (kg/m ²)	高血压 [n(%)]	吸烟 [n(%)]
DR + /DN + 组	130	77/53	47.4 ± 10.1	38(29.2)	26.0 ± 4.1	55(42.3)	46(35.4)
DR + /DN - 组	118	63/55	46.8 ± 9.8	21(17.8)	25.7 ± 4.4	42(35.6)	38(32.2)
DR - /DN + 组	236	126/110	45.9 ± 9.0	58(24.6)	25.4 ± 3.7	99(41.9)	88(37.3)
DR - /DN - 组	191	98/93	46.0 ± 9.4	41(21.5)	25.5 ± 3.6	78(40.8)	70(36.6)
F/χ^2 值		2.040	0.894	5.112	0.767	1.566	0.960
P 值		0.564	0.444	0.164	0.517	0.667	0.811

组别	例数	糖化血红蛋白(%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	使用胰岛素 [n(%)]	使用 ACEI/ARB [n(%)]
DR + /DN + 组	130	8.3 ± 1.4 ^{ab}	2.0 ± 1.1	4.2 ± 1.5	2.6 ± 1.1	1.2 ± 0.4	69(53.1) ^a	18(13.8)
DR + /DN - 组	118	8.2 ± 1.5 ^a	1.9 ± 1.1	4.1 ± 1.5	2.4 ± 1.2	1.2 ± 0.4	58(49.2)	13(11.0)
DR - /DN + 组	236	7.9 ± 1.3	1.9 ± 1.0	4.0 ± 1.3	2.5 ± 1.0	1.3 ± 0.3	130(55.1) ^a	29(12.3)
DR - /DN - 组	191	7.8 ± 1.3	1.8 ± 1.0	3.8 ± 1.4	2.6 ± 1.0	1.3 ± 0.3	75(39.2)	20(10.5)
F/χ^2 值		4.893	1.061	2.443	1.171	1.202	11.592	0.965
P 值		0.002	0.367	0.063	0.319	0.307	0.009	0.810

注:DR:糖尿病视网膜病变;DN:糖尿病肾病;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素受体拮抗剂;与 DR-/DN-组相比,^a $P < 0.05$;与 DR-/DN+组相比,^b $P < 0.05$

表 3 ACE 基因多态性与糖尿病微血管病变易感性的关系[$n(\%)$]

基因型/ 等位基因	DR+/DN+组 ($n=130$)	DR+/DN-组 ($n=118$)	DR-/DN+组 ($n=236$)	DR-/DN-组 ($n=191$)	DR+/DN+组 vs. DR-/DN-组 OR 值(95% CI)	P 值	DR+/DN-组 vs. DR-/DN-组 OR 值(95% CI)	P 值	DR-/DN+组 vs. DR-/DN-组 OR 值(95% CI)	P 值
rs4353										
AA	57(43.8)	51(43.2)	99(41.9)	59(30.9)	1.0	1.0	1.0			
AG	57(43.8)	52(44.1)	102(43.2)	88(46.1)	0.670 (0.409 ~ 1.098)	0.112	0.684 (0.411 ~ 1.136)	0.141	0.691 (0.449 ~ 1.062)	0.351
GG	16(12.3)	15(12.8)	35(14.8)	44(23.0)	0.376 (0.191 ~ 0.742)	0.004	0.394 (0.197 ~ 0.791)	0.008	0.474 (0.274 ~ 0.821)	0.007
A	171(65.8)	154(65.3)	300(63.6)	206(53.9)	1.0	1.0	1.0			
G	89(34.2)	82(34.7)	172(36.4)	176(46.1)	0.609 (0.440 ~ 0.844)	0.003	0.636 (0.454 ~ 0.889)	0.006	0.671 (0.510 ~ 0.883)	0.004
rs4461142										
CC	45(34.6)	33(28.0)	78(33.1)	58(30.4)	1.0	1.0	1.0			
CT	63(48.5)	57(48.3)	107(45.3)	87(45.5)	0.933 (0.562 ~ 1.549)	0.790	1.152 (0.669 ~ 1.981)	0.610	0.915 (0.588 ~ 1.423)	0.692
TT	22(16.9)	28(23.7)	51(21.6)	46(24.1)	0.616 (0.325 ~ 1.169)	0.137	1.070 (0.567 ~ 2.019)	0.835	0.824 (0.488 ~ 1.392)	0.470
C	153(58.8)	123(52.1)	263(55.7)	203(53.1)	1.0	1.0	1.0			
T	107(41.2)	115(47.9)	209(44.3)	179(46.9)	0.793 (0.577 ~ 1.090)	0.153	1.060 (0.767 ~ 1.466)	0.723	0.901 (0.687 ~ 1.182)	0.452
rs8066114										
CC	60(46.2)	53(44.9)	124(52.5)	104(54.5)	1.0	1.0	1.0			
CG	56(43.1)	52(44.1)	88(37.3)	72(37.7)	1.348 (0.841 ~ 2.162)	0.214	1.417 (0.871 ~ 2.305)	0.159	1.025 (0.683 ~ 1.539)	0.905
GG	14(10.8)	13(11.0)	24(10.2)	15(7.9)	1.618 (0.731 ~ 3.581)	0.233	1.701 (0.754 ~ 3.834)	0.197	1.342 (0.669 ~ 2.691)	0.406
C	176(67.7)	158(66.9)	336(71.2)	280(73.3)	1.0	1.0	1.0			
G	84(32.3)	78(33.1)	136(28.8)	102(26.7)	1.310 (0.928 ~ 1.850)	0.124	0.355 (0.952 ~ 1.930)	0.091	1.111 (0.822 ~ 1.502)	0.494

注:ACE:血管紧张素转换酶;DR:糖尿病视网膜病变;DN:糖尿病肾病

肾素-血管紧张素系统(RAS)是机体调控血压和水电解质平衡的重要因素。近年来有研究发现,RAS 还参与促进动脉粥样硬化和胰岛素抵抗,在T2DM及其微血管并发症的发生中起重要作用^[9]。ACE 作为 RAS 的重要成员之一,也相继有研究发现其与T2DM及其微血管并发症的发生、发展密切相关,T2DM患者血清 ACE 水平较健康对照组显著升高,合并DR/DN的T2DM患者血清 ACE 也显著高于无 DR/DN 的T2DM患者^[1-3]。近年来,还有研究发现,ACE 基因 I/D 多态性与糖尿病微血管病变的发生密切相关^[4-5]。钟兴等^[10]总结国内 13 个相关研究发现,在汉族T2DM患者中,DR 组患者 DD 基因型频率显著升高。2012 年一项荟萃分析纳入国内、外 61 个病例对照研究,共计9 979例T2DM患者,结果显示对于T2DM患者,ACE 基因 I/D 多态性与 DN 相关,II 基因型是 DN 发病的保护性因素^[11]。

然而,关于 ACE 基因其他多态性位点与 T2DM

及糖尿病微血管病变相关性的研究目前鲜有报道。本研究选取rs4353、rs4461142和rs8066114三个标签 SNP,探讨它们与 DR/DN 易感性的关系,结果显示 DR+/DN+组、DR+/DN-组、DR-/DN+组分别与 DR-/DN-组比较,rs4353 位点 AA 基因型和 A 等位基因分布频率均显著升高,4 组 rs4461142 和 rs8066114 位点基因型和等位基因分布频率差异无统计学意义。rs4353 位点位于 ACE 基因第 19 内含子,多个转录因子的结合区域,其多态性可影响 DNA 与转录因子的结合^[12]。有研究发现,rs4353 多态性与 ACE 的表达密切相关,AA 基因型人群血清 ACE 水平显著上升^[13]。另外,rs4353 与 rs4343 完全连锁不平衡,早期有研究发现,rs4343 多态性参与 ACE 水平的调节,更有研究认为 I/D 多态性生物学功能可能与之相关,提示 rs4353 多态性还可通过连锁其他 SNP 参与 ACE 表达的调控^[14]。本研究发现,rs4353 位点 G 等位基因可降低 T2DM 患者糖尿病

微血管病变的发病风险,结合既往rs4353基因型与血清 ACE 水平的关系,再次验证了 ACE 水平升高可能增加糖尿病微血管病变的发病风险。目前,rs4461142和rs8066114多态性的生物学作用尚未被广泛认同。本研究结果显示,两者均与 DR 和 DN 易感性无明显相关性,期待后续多中心、大样本研究进一步验证。

综上所述,对于T2DM患者,ACE 基因rs4353多态性可能与糖尿病微血管病变易感性相关,A 等位基因可显著增加 DR 和 DN 的发病风险。当然,本研究也存在不足之处:首先,本研究仅为单中心研究结果,纳入样本量相对较少,检验效能低,期待后续多中心、大样本研究加以验证;其次,本研究未检测纳入研究对象血清 ACE 及血管紧张素 II 水平,不能明确rs4353位点不同基因型与血清 ACE 及血管紧张素 II 水平的关系;最后,ACE 基因包括等多个多态性位点,对于其他位点多态性与糖尿病微血管并发症易感性的关系,以及多个位点之间的相互关系尚不明确,也期待后续进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Purushothaman KR, Krishnan P, Purushothaman M, et al. Expression of angiotensin-converting enzyme 2 and its end product angiotensin 1-7 is increased in diabetic atheroma: implications for inflammation and neovascularization [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2013, 22(1):42-48. DOI:10.1016/j.carpath.2012.05.004.
- [2] Fadini GP, Mancuso P, Bertolini F, et al. Amelioration of glucose control mobilizes circulating pericyte progenitor cells in type 2 diabetic patients with microangiopathy [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012:274363. DOI:10.1155/2012/274363.
- [3] 李相友, 丁国华, 夏瑗瑜, 等. 血管紧张素 1-7 对糖尿病大鼠肾小管间质纤维化的影响[J]. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28(10):798-803. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.10.010.
- [4] Lu Y, Ge Y, Hu Q, et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and diabetic retinopathy in the Chinese population [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2012, 13(2):289-295. DOI:10.1177/1470320311432187.
- [5] Luo S, Shi C, Wang F, et al. Association between the angiotensin-converting enzyme (ACE) genetic polymorphism and diabetic retinopathy--a meta-analysis comprising 10,168 subjects [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(11). pii: E1142. DOI: 10.3390/ijerph13111142.
- [6] 赵鑫丽, 赵晓霞, 张萱. 2 型糖尿病易感基因与糖尿病慢性并发症的关系[J]. *中国实验诊断学*, 2014, (6):1034-1036.
- [7] Fenwick EK, Xie J, Man REK, et al. Combined poor diabetes control indicators are associated with higher risks of diabetic retinopathy and macular edema than poor glycemic control alone [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0180252. DOI: 10.1371/journal.pone.0180252.
- [8] Murea M, Ma L, Freedman BI. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications [J]. *Rev Diabet Stud*, 2012, 9(1):6-22. DOI:10.1900/RDS.2012.9.6.
- [9] Zhou MS, Schulman IH, Zeng Q. Link between the renin-angiotensin system and insulin resistance: implications for cardiovascular disease [J]. *Vasc Med*, 2012, 17(5):330-341. DOI: 10.1177/1358863X12450094.
- [10] 钟兴, 许娴, 王长江, 等. 中国汉族人血管紧张素转换酶基因多态性与糖尿病视网膜病变相关性 Meta 分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2005, 40(3):258-261. DOI:10.3969/j.issn.1000-1492.2005.03.019.
- [11] 左彦方, 龙爱梅, 黄晓青, 等. 血管紧张素转换酶基因多态性与 2 型糖尿病肾病相关性的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(9):1071-1075. DOI:10.3969/j.issn.1672-2531.2012.09.007.
- [12] Martínez-Rodríguez N, Posadas-Romero C, Villarreal-Molina T, et al. Single nucleotide polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene are associated with essential hypertension and increased ACE enzyme levels in Mexican individuals [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e65700. DOI: 10.1371/journal.pone.0065700.
- [13] 张阳东, 田亚平, 董振南, 等. 汉族健康人群血管紧张素转换酶多态性及其血清水平的研究[J]. *中国实验诊断学*, 2010, 14(7):1061-1063. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2010.07.031.
- [14] Chung CM, Wang RY, Chen JW, et al. A genome-wide association study identifies new loci for ACE activity: potential implications for response to ACE inhibitor [J]. *Pharmacogenomics J*, 2010, 10(6):537-544. DOI:10.1038/tpj.2009.70.

(收稿日期:2017-10-20)