

· 临床研究 ·

# 细胞色素 P450 3A5 基因多态性与原发性高血压的相关性

肖 飞<sup>1</sup>, 邱 健<sup>2</sup>, 钟国强<sup>1△</sup>, 曾志羽<sup>1</sup>, 涂荣会<sup>1</sup>, 何 燕<sup>1</sup>, 李 烁<sup>1</sup>

(1. 广西医科大学第一附属医院心血管病研究所, 南宁 530021;

2. 广州军区广州总医院心血管内科 510010)

**摘要:**目的 研究细胞色素 P450 3A5(CYP3A5)基因多态性与中国汉族人原发性高血压(EH)的相关性。方法 采用 TaqmanMGB 探针建立了 CYP3A5 \* 3(6986A>G)位点的实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)分型方法,对 170 例中国汉族 EH 患者和 193 例排除 EH 诊断的对照者进行 CYP3A5 \* 3(6986A>G)位点基因分型。结果 EH 组 GG、GA、AA 基因型频率分别为 51.2%、42.4%、6.5%,而对照组则为 39.9%、50.8%、9.3%。携带 GG 基因型者 EH 的患病风险是至少携带一个 A 等位基因者的 1.579 倍[95%CI:1.041~2.395]。结论 CYP3A5 \* 3(6986A>G)多态性位点可能与中国汉族人 EH 具有相关性,A 等位基因可能降低 EH 的患病风险,存在稍低的收缩压水平。

**关键词:**细胞色素 P450 3A5;基因多态性;原发性高血压

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.25.015

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)25-2991-03

## Correlation between cytochrome P450 3A5 gene polymorphism and essential hypertension

Xiao Fei<sup>1</sup>, Qiu Jian<sup>2</sup>, Zhong Guoqiang<sup>1△</sup>, Zeng Zhiyu<sup>1</sup>, Tu Ronghui<sup>1</sup>, He Yan<sup>1</sup>, Li Shuo<sup>1</sup>

(1. Cardiovascular Disease Research Institute, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China; 2. Department of Cardiology, General Hospital of Guangzhou Military Region, Guangzhou, Guangdong 510010, China)

**Abstract:** Objective To study the correlation between the cytochrome P450 3A5 gene polymorphism and essential hypertension (EH) in Chinese population. **Methods** The real-time PCR genotyping at CYP3A5 \* 3(6986A>G) position was established using Taqman minor groove binding (MGB) probes. Total 170 EH patients and 193 matched controls of Chinese Han population were genotyped at CYP3A5 \* 3(6986A>G) position using this method. **Results** The GG, GA, AA genotyped frequencies were 51.2%, 42.4% and 6.5% for the EH patients and 39.9%, 50.8% and 9.3% for the control group respectively. The risk of EH for person carrying GG genotype was 1.579 fold of the persons carrying at least one A allele(95%CI:1.041-2.395). **Conclusion** CYP3A5 \* 3(6986A>G) polymorphism may be associated with EH in Chinese population. The risk of EH is decreased in the persons carrying allele A, slightly lower levels of systolic blood pressure exists.

**Key words:** cytochrome P450 3A5; gene polymorphism; essential hypertension

原发性高血压(essential hypertension, EH)作为一种病因未明的多基因多因素疾病,是个体的遗传易感性和环境致病因子共同作用的结果。国内外研究已发现数十种基因与 EH 相关。细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP)超家族包括 CYP1~4 4 个家族和 A、B、C、D、E 亚家族及数十种同工酶,参与各种内、外源性物质的代谢,对某些疾病的发生发展也有重要影响。其中 CYP3A 酶类参与皮质醇和皮质酮的新陈代谢,使其转化为 6 $\beta$ -羟基皮质醇和 6 $\beta$ -羟基皮质酮,其活性与血压相关<sup>[1]</sup>。CP3A5 是 CYP3A 家族中重要的亚家族,是人类肾组织中主要的 CYP3A 表达酶,肾脏内 CYP3A 介导的酶活性依赖于 CYP3A5 基因型<sup>[2]</sup>,且其与肾脏近端小管钠的重吸收有关<sup>[3]</sup>。因此其本身所具有的遗传多态现象导致 CYP3A 酶类活性不同及 CYP3A5 表达差异,进而影响内源性皮质醇的新陈代谢作用,可能最终通过影响钠的重吸收而影响血压。本研究旨在检测 EH 患者和对照者的 CYP3A5 \* 3(6986A>G)位点多态性,分析其与中国汉族人 EH 之间的关系,及对血压的影响,寻找与 EH 有关的可能遗传标记。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 所有研究对象均从 2011 年 10 月至 2012 年 6

月本院老年心血管内科住院患者及健康体检人群中选取。(1)EH 组:参照 1999 年 WHO/ISH 高血压指南的诊断标准,收缩压(SBP) $\geq$ 140 mm Hg 和(或)舒张压(DBP) $\geq$ 90 mm Hg;或者既往有高血压病史,正在服用降压药物;其中男 119 例,女 51 例,年龄(63.05 $\pm$ 10.54)岁。(2)对照组:符合 SBP<140 mm Hg、DBP<90 mm Hg,排除既往高血压史,其中男 109 例,女 84 例,年龄(58.18 $\pm$ 12.62)岁。流行病学调查内容包括:吸烟史、血压以及临床一般生化指标的测定。所有研究对象均为自然人群,汉族且无血缘关系,均排除继发性高血压,排除肝、肾、肿瘤、糖尿病等其他严重的全身性疾病。

## 1.2 方法

**1.2.1 人的基因组 DNA 提取** 于清晨采集 EH 患者和对照者外周静脉血 5 mL,置于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)抗凝管中保存于-70 $^{\circ}$ C 超低温冰箱中以备提取 DNA。将储存抗凝血按人血液 DNA 提取试剂盒操作步骤提取白细胞基因组 DNA, DNA 提取试剂盒为 Tiangen 公司人血/细胞/组织 DNA 提取试剂盒,所提取的 DNA 于-20 $^{\circ}$ C 保存。

**1.2.2 引物和 Taqman MGB 探针设计** 根据 GenBank 收录的 CYP3A5 基因家族,查找 CYP3A5 \* 3 等位基因序列,通过

BLAST 对比,针对 CYP3A5 \* 3 等位基因保守序列设计引物和 TaqMan MGB 探针。引物 F 为:AAT GCT CTA CTG TCA TTT CTA ACC ATA ATC,引物 R 为:TCA CAC AGG AGC CAC CCA A,探针 1(G)为:FTG TCT TTC AGT ATC TCT TP,探针 2(A)为:6TGT CTT TCA ATA TCT CTT CP (F 代表 FAM,6 代表 HEX,P 代表 MGB 基团)。以上均由上海基康生物技术有限公司合成。

**1.2.3 实时荧光定量聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测** 对 CYP3A5 基因目的片段进行 PCR 扩增及 SNP 分型。RT-PCR 反应体系 (25  $\mu$ L) 最终成分为:模板 DNA 1  $\mu$ L, Master Mix 酶 12.5  $\mu$ L, 引物各 1  $\mu$ L, 探针各 0.5  $\mu$ L, 灭菌双蒸水 8.5  $\mu$ L。在 Rotor-Gene 6000 RT-PCR 仪上反应:95  $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 然后 95  $^{\circ}$ C 变性 30 s, 60  $^{\circ}$ C 退火延伸 1 min, 仪器同时收集荧光信号, 共进行 40 个循环。软件分析得出 SNP 分型结果。

**1.2.4 测序验证 SNP 分型结果** 将 DNA 模板抽样共 10 例, 经 PCR 法对 CYP3A5 基因目的片段进行扩增。引物序列参考文献 [4] 设计, 上游引物为:5'-CAT GAC TTA GTA GAC AGA TGA C-3', 下游引物为:5'-GGT CCA AAC AGG GAA GAA ATA -3', 由上海英骏生物技术有限公司合成。10 $\times$  PCR buffer, rTaqDNA 聚合酶、dNTP 等试剂由 TaKaRa 公司生产。扩增产物为 293 bp 片段, 建立 50  $\mu$ L 反应体系:10 $\times$  PCR buffer 5  $\mu$ L, Takara Tap 0.25  $\mu$ L, 2.5 mmol/L dNTP 4  $\mu$ L, 10.0  $\mu$ mol/L 的上下游引物各 4  $\mu$ L, 模板 DNA 4  $\mu$ L, 灭菌双蒸水补足至 50  $\mu$ L; 扩增循环参数:94  $^{\circ}$ C 预变性 7 min, 然后 94  $^{\circ}$ C 变性 1 min, 55  $^{\circ}$ C 复性 1 min, 72  $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 共 35 个循环, 最后 72  $^{\circ}$ C 延伸 7 min。PCR 产物送至上海英骏生物技术有限公司直接测序。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,  $t$  检验,  $\chi^2$  检验用于计数资料的关联分析和 Hardy-Weinberg 平衡检验, 应用 logistic 回归分析法进行多因素回归分析。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 一般临床特征比较** 两组间尿素氮、血糖、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。EH 组年龄、SBP、DBP、三酰甘油 (TG) 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

表 1 高血压组与对照组临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	高血压组 ( $n=170$ )	对照组 ( $n=190$ )
年龄 (岁)	63.05 $\pm$ 10.54 <sup>b</sup>	58.18 $\pm$ 12.62
SBP (mm Hg)	143.83 $\pm$ 16.38 <sup>b</sup>	120.70 $\pm$ 11.14
DBP (mm Hg)	80.64 $\pm$ 11.29 <sup>b</sup>	72.47 $\pm$ 9.26
尿素氮 (mmol/L)	5.67 $\pm$ 2.75	5.38 $\pm$ 1.62
血糖 (mmol/L)	5.37 $\pm$ 0.92	5.16 $\pm$ 0.96
TC (mmol/L)	4.68 $\pm$ 0.99	4.68 $\pm$ 0.80
LDL-C (mmol/L)	3.01 $\pm$ 0.86	2.92 $\pm$ 0.65
HDL-C (mmol/L)	1.06 $\pm$ 0.28 <sup>b</sup>	1.20 $\pm$ 0.34
TG (mmol/L)	1.78 $\pm$ 0.93 <sup>a</sup>	1.55 $\pm$ 0.83

<sup>a</sup>,  $P < 0.05$ , <sup>b</sup>,  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

**2.2 CYP3A5 基因扩增目的片段的 Taqman MGB PCR 体系**

**分型结果** 本实验 Taqman MGB 探针 1 的 5' 端标记 FAM, 通过绿色通道检测 G 碱基, 探针 2 的 5' 端标记 HEX 通过黄色通道检测 A 碱基, 3' 端标记不发光的猝灭基团并连接 MGB 基团。当黄色通道未检测到荧光信号, 绿色通道检测到荧光信号, 表现为 GG 纯合型; 当绿色及黄色通道均检测到荧光信号, 表现为 GA 杂合型; 当绿色通道未检测到荧光信号, 黄色通道检测到荧光信号时, 表现为 AA 野生型; 运用 Taqman MGB 探针法, 所有研究对象的 CYP3A5 基因扩增目的片段均得到满意 SNP 分型结果, 获得 3 种基因型: GG 纯合突变型 (CYP3A5 \* 3/\* 3)、GA 杂合突变型 (CYP3A5 \* 1/\* 3)、AA 野生型 (CYP3A5 \* 1/\* 1)。

**2.3 CYP3A5 基因扩增目的片段的测序结果** 抽样测序的 10 例 DNA 模板 PCR 产物均得到满意扩增。10 例样本测序结果与 Taqman MGB 分型结果一致。检测到 2 种基因型: GG 纯合突变型 (CYP3A5 \* 3/\* 3)、GA 杂合突变型 (CYP3A5 \* 1/\* 3), 未检测到 AA 野生型 (CYP3A5 \* 1/\* 1)。

**2.4 CYP3A5 \* 3 (6986A>G) 多态性位点基因型分布频率及等位基因频率分布** 两组 CYP3A5 \* 3 (6986A>G) 基因型和等位基因分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ( $P > 0.05$ )。EH 组 GG、GA、AA 基因型频率分别为 51.2%、42.4%、6.5%, 而对照组则为 39.9%、50.8%、9.3%; EH 组 GA+AA 基因型频率低于对照组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.643, P = 0.031$ ), 通过相对危险度分析发现, GG 基因型者 EH 的患病风险是 GA+AA 基因型者的 1.579 倍, 见表 2。等位基因频率分布在两组间相比也有统计学差异, EH 组 A 等位基因频率分布低于对照组 ( $\chi^2 = 4.192, P = 0.041$ ), 见表 3。

表 2 CYP3A5 \* 3 基因型分布频率

组别	n	基因型 (%)			P	OR	95%CI
		GG	GA	AA			
高血压组	170	87(51.2)	72(42.4)	11(6.5)	0.031	1.579	1.041~2.395
对照组	193	77(39.9)	98(50.8)	18(9.3)			

P 值、OR 值和 95%CI 以 GA+AA 为内对照。

表 3 CYP3A5 \* 3 等位基因分布频率

组别	n	等位基因 (%)		P
		G	A	
高血压组	170	246(72.4)	94(27.6)	0.041
对照组	193	252(65.3)	34(34.7)	

**2.5 EH 危险因素的非条件 Logistic 回归分析** 以有无高血压为因变量, 将性别、年龄、吸烟、TC、LDL-C、HDL-C、TG、基因型引入 Logistic 回归模型。结果显示, 基因型 (GG) 是 EH 的一项独立危险因素, 见表 4。

**2.6 CYP3A5 \* 3 各基因型间血压水平的比较** 以基因型分组, 比较分析发现 EH 组 GG 基因型者 SBP (143.60 $\pm$ 17.12) mm Hg 和 DBP (79.54 $\pm$ 11.12) mm Hg 与 GA+AA 基因型者 SBP (144.06 $\pm$ 15.75) mm Hg 和 DBP (81.72 $\pm$ 11.43) mm Hg 相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 对照组 GG 基因型者 SBP (122.82 $\pm$ 11.82) mm Hg 和 DBP (73.12 $\pm$ 9.70) mm Hg 与 GA+AA 基因型者 SBP (119.37 $\pm$ 10.54) mm Hg 和 DBP (72.07 $\pm$ 9.00) mm Hg 比较, 差异也无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但可以发现 GA+AA 基因型者存在稍低的 SBP 水平。

表 4 高血压危险因素的 Logistic 回归分析

变量	B	OR	SE	Wald- $\chi^2$	P	95%CI
性别	0.616	1.851	0.326	3.566	0.059	0.977~3.507
年龄	-0.049	0.952	0.012	17.282	0.000	0.930~0.974
吸烟	0.195	1.216	0.336	0.338	0.561	0.629~2.348
TC	0.310	1.363	0.323	0.919	0.338	0.724~2.568
LDL-C	-0.520	0.595	0.348	2.236	0.135	0.301~1.175
HDL-C	0.910	2.485	0.591	2.372	0.123	0.780~7.913
TG	-0.315	0.729	0.188	2.813	0.094	0.505~1.055
基因型	0.544	1.723	0.274	3.953	0.047	1.008~2.947

### 3 讨论

CYP3A5 是 CYP3A 亚家族中主要的酶系,它的表达及活性有着很大的个体和种族差异,这种差异与其单核苷酸多态性有关,是造成 CYP3A 代谢的外源性及内源性物质差异的最重要因素。目前在已经发现的 30 多种 CYP3A5 突变型中,位于第 3 号内含子的 6986A>G 突变最具功能意义,它导致 mRNA 的剪接发生改变以及蛋白质截短,使得应至少携带一个 CYP3A5 \* 1(A) 等位基因,才能在体内转录完整的 CYP3A5mRNA 及表达,而携带基因为 CYP3A5 \* 3/\* 3(GG) 的不表达 CYP3A5<sup>[5]</sup>。CYP3A5 \* 3 的基因频率存在明显的种族差异,在白种人中的分布频率为 70%~85%,在黑人中为 27%~50%,在亚洲人中为 65%~85%<sup>[6]</sup>,在中国汉族人中为 72.7%<sup>[7]</sup>。

研究提示 CYP3A5 基因多态性与 EH 的发病具有相关性,但研究结论不一。最初在高血压大鼠模型实验中发现,CYP3A 活性的增加能增强  $\beta$ -羟基类固醇的生成,导致高血压<sup>[8]</sup>。在人类所进行的相关研究中,Givens 等<sup>[2]</sup>首先发现了 CYP3A5 \* 1 等位基因型个体与 CYP3A5 \* 3 等位基因型个体比较拥有较高的 SBP、平均动脉压和内生肌酐清除率。随后 Herbert 等<sup>[9]</sup>在黑人种人的研究中发现 CYP3A5 \* 1 等位基因可能与 EH 的发病具有相关性。在关于白种老年人的研究中发现 CYP3A5 \* 1/\* 3 表达子显著高的出现在高血压组<sup>[10]</sup>。而 Lieb 等<sup>[11]</sup>及 Langae 等<sup>[12]</sup>的研究发现,CYP3A5 \* 1 等位基因对血压无明显影响,与高血压发病不具有相关性。Reinhold 等<sup>[13]</sup>的研究结果提示携带 CYP3A5 \* 1 等位基因者存在较低的 SBP 及脉压水平。Fromm 等<sup>[14]</sup>在青年白种人的研究中发现,CYP3A5 \* 3/\* 3 基因型者比 \* 1/\* 3 者拥有显著升高的 24 h 动态收缩压值。最近 Zhang 等<sup>[15]</sup>在对 238 例日本男性的研究中发现,CYP3A5 \* 3/\* 3 基因型者的 SBP 和 DBP 与其盐的摄入量显著相关。Xi 等<sup>[16]</sup>经 Meta 分析得出,在白种人中 CYP3A5 \* 1 等位基因携带者拥有低的 SBP。本实验通过对 170 例 EH 患者和 193 例对照者 CYP3A5 \* 3 基因多态性分析,发现高血压组 GA+AA 基因型分布频率低于对照组,GG 基因型者 EH 的患病风险是 GA+AA 基因型者的 1.579 倍,同时高血压组 A 等位基因频率分布也低于对照组。提示 A(CYP3A5 \* 1)等位基因可能降低 EH 的患病风险,与 Reinhold 等<sup>[13]</sup>的研究结论基本相符。与在高血压大鼠模型试验<sup>[8]</sup>中得出的结论不一,考虑可能人类肾脏 CYP3A5 同工酶的表达模式与大鼠不同<sup>[17]</sup>,同时,要比较人类与大鼠肾脏内所有的 CYP3A 酶类的活性与功能比较困难。也与 Givens 等<sup>[2]</sup>的研

究结论不符,可能与种族、性别、年龄等混杂因素,以及高血压在不同种族或民族中发病机制的不同,基因型及等位基因频率的分布状况,以及基因多态性对该基因转录表达水平的影响在不同种族间的差异、血压水平的被动性、环境和遗传因素的相互作用等多种影响因素有关。另外对照组 GA+AA 基因型者存在稍低的 SBP 水平,与 Reinhold 等<sup>[13]</sup>、Xi 等<sup>[16]</sup>研究结论类似。此外本研究中对照组 CYP3A5 \* 3 等位基因频率为 65.3%,低于 Li 等<sup>[7]</sup>报道的中国人 CYP3A5 \* 3 等位基因频率 72.2%,可能是本研究中对照组研究对象均为年龄较大的非 EH 患者,也可以从侧面说明 CYP3A5 \* 1(A)等位基因可能对原发性高血压具有保护作用。

原发性高血压的发生受遗传、环境等多因素的相互影响,而基因多态性存在种族、民族及地域间的差异,CYP3A5 \* 3 基因多态性与原发性高血压之间是否真正存在相关性,是通过影响 SBP 还是 DBP 的水平而影响原发性高血压的发病,是否与盐的摄入量水平相关等等,目前尚无定论。本研究结果仅仅是一个提示,但也不能完全排除由于样本数量和选择偏倚而产生的差异,因此今后的研究需要进一步进行大样本研究,以及研究 EH 纵多影响因素之间的相互作用。

### 参考文献:

- [1] Ghosh SS, Basu AK, Ghosh S, et al. Renal and hepatic family 3A cytochromes P450 (CYP3A) in spontaneously hypertensive rats[J]. *Biochem Pharmacol*, 1995, 50(1): 49-54.
- [2] Givens RC, Lin YS, Dowling AL, et al. CYP3A5 genotype predicts renal CYP3A activity and blood pressure in healthy adults[J]. *J Appl Physiol*, 2003, 95(1): 1297-1300.
- [3] Bochud M, Eap CB, Elston RC, et al. Association of CYP3A5 genotypes with blood pressure and renal function in African families[J]. *J Hypertens*, 2006, 24(5): 923-929.
- [4] Hu TF, He J, Chen GL, et al. CYP3A5 \* 3 and CYP3A4 \* 18 single nucleotide polymorphisms in a Chinese population[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2005, 353(2): 187-192.
- [5] Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression[J]. *Nat Genet*, 2001, 27(3): 383-391.
- [6] Shih PS, Huang JD. Pharmacokinetics of midazolam and 1'-hydroxymidazolam in Chinese with different CYP3A5 genotypes[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2002, 30(12): 1491-1496.
- [7] Li D, Zhang GL, Lou YQ, et al. Genetic polymorphisms in MDR1 and CYP3A5 and MDR1 haplotype in mainland Chinese Han, Uygur and Kazakh ethnic groups[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2007, 32(1): 89-95.
- [8] Watlington CO, Kramer LB, Schuetz EG, et al. Corticosterone 6 beta-hydroxylation correlates with blood pressure in spontaneously hypertensive rats[J]. *Am J Physiol*, 1992, 262(8): 927-931.

纤维环,开窗小则减压和置入融合器困难,过大则破坏纤维环和后纵韧带的弹性收缩力,增加了融合器由此退出的危险。

(4)融合器的高度选择以试模后留有 1~2 mm 空隙为宜,太小者撑开力度不足,后期融合器容易移位;太大则在插入中容易破坏骨性终板,为融合器下沉留下隐患。(5)在置入融合器前应将椎体后缘凿平,有利于融合器置入;融合器放置后需要床边 X 线透视下确认,要求其位于椎间隙中后 1/3;融合器放好后,需松开撑开装置,并向椎间隙略加压,不加压则融合器后期容易移位,加压过大则容易导致融合器沉陷至椎体内。(6)若症状及影像学提示突出主要位于一侧,则对侧关节突应该保留,更加有利于节段稳定性。该手术方法的适应证包括:①中央型突出者;②侧后突出型体积大,不切除关节突难以暴露者;③除椎间盘突出,还存在关节突明显增生、椎管狭窄者;④节段性脊柱不稳者。

经椎间孔入路可减少对于神经根、脊髓的干扰,且暴露充分,可为椎间盘减压操作和融合器放置保证充分的操作空间,避免不必要的医源性损伤,操作比较安全。减压去除的椎板、棘突及关节突则为融合器骨质提供了骨源,不需要髂骨取骨,避免了额外损伤。但脊柱两侧均需要暴露和固定,增加了损伤,需要融合器及脊柱内固定,增加了费用,而且研究显示,单节段固定可增加临近节段退变的危险<sup>[11-12]</sup>。因此,如单侧椎间盘突出、范围小、无明显关节突增生及椎管狭窄、椎体不稳,可考虑单纯椎间盘摘除手术。

#### 参考文献:

[1] 王超,赵长福,刘波,等.高位腰椎间盘突出症的临床研究进展[J].中国老年学杂志,2012,32(6):1310-1312.  
[2] 何升华,赵祥,吴小海,等.经皮椎间孔镜椎间盘切除术治疗高位腰椎间盘突出症[J].中国骨伤,2012,28(11):920-922.

[3] 王建华,夏虹,李树林,等.微创经椎间孔腰椎椎间融合术的应用解剖学研究[J].中国脊柱脊髓杂志,2009,19(10):765-768.  
[4] Shen FH, Samartzis D, Khanna A J, et al. Minimally invasive techniques for lumbar interbody fusions[J]. Orthop Clin North Am, 2007, 38(3): 373-386.  
[5] 邓信显.后入路治疗中老年高位腰椎间盘突出症 11 例报告[J].广西医学,2012,34(1):125-126.  
[6] 韦敏祥,陈广祥,邹天明,等.高位腰椎间盘突出症 26 例手术治疗分析[J].中国误诊学杂志,2011,11(12):2978-2979.  
[7] Lestini WF, Fulghum JS, Whitehurst LA. Lumbar spinal fusion: advantages of posterior lumbar interbody fusion [J]. Surg Technol Int, 1994, 3(4): 577-590.  
[8] Schuler TC, Burkus JK, Gornet MF, et al. The correlation between preoperative disc space height and clinical outcomes after anterior lumbar interbody fusion[J]. J Spinal Disord Tech, 2005, 18(5): 396-401.  
[9] Ames CP, Acosta FJ, Chi J, et al. Biomechanical comparison of posterior lumbar interbody fusion and transforaminal lumbar interbody fusion performed at 1 and 2 levels [J]. Spine, 2005, 30(19): 562-566.  
[10] 丁宇,阮狄克.下腰椎不稳融合术式的生物力学评价[J].海军总医院学报,2002,15(3):140-145.  
[11] 王洪立,姜建元.腰椎融合术后邻近节段退变的相关因素研究进展[J].中华骨科杂志,2012,32(6):590-594.  
[12] 石凯明.腰椎融合术后邻近节段退变手术治疗的临床疗效观察[J].中国当代医药,2012,19(19):223-224.

(收稿日期:2013-02-08 修回日期:2013-04-22)

(上接第 2993 页)

[9] Herbert HO, Amar P, Stephen D, et al. Association Between the CYP3A5 Genotype and Blood Pressure[J]. Hypertension, 2005, 45(3): 294-298.  
[10] Kivist KT, Niemi M, Schaeffeler E, et al. CYP3A5 genotype is associated with diagnosis of hypertension in elderly patients: data from the DEBATE study[J]. Am J Pharmacogenomics, 2005, 5(3): 191-195.  
[11] Lieb W, Bolbrinker J, Daring A, et al. No association of the CYP3A5 \* 1 allele with blood pressure and left ventricular mass and geometry: the KORA/MONICA Augsburg echocardiographic substudy [J]. Clin Sci (Lond), 2006, 111(4): 365-372.  
[12] Langae TY, Gong Y, Yarandi HN, et al. Association of CYP3A5 polymorphisms with hypertension and antihypertensive response to verapamil[J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 81(4): 386-391.  
[13] Reinhold K, Mike Z, Silke K, et al. The role of the cyto-

chrome P450 3A5 enzyme for blood pressure regulation in the general Caucasian population[J]. Pharmacogenet and Genomics, 2005, 15(7): 831-837.

[14] Fromm MF, Schmidt BM, Pahl A, et al. CYP3A5 genotype is associated with elevated blood pressure[J]. Pharmacogenet Genomics, 2005, 15(10): 737-741.  
[15] Zhang L, Miyaki K, Wang W, et al. CYP3A5 polymorphism and sensitivity of blood pressure to dietary salt in Japanese men[J]. J Hum Hypertens, 2010, 24(5): 345-350.  
[16] Xi B, Wang C, Liu L, et al. Association of the CYP3A5 polymorphism(6986G>A) with blood Pressure and hypertension[J]. Hypertens Res, 2011, 34(11): 1216-1220.  
[17] McArthur AG, Hegelund T, Cox RL, et al. Phylogenetic analysis of the cytochrome P450 3 (CYP3) gene family [J]. J Mol Evol, 2003, 57(2): 200-211.

(收稿日期:2013-04-08 修回日期:2013-05-28)