

· 临床研究 ·

## 血管紧张素原基因 M235T 多态性与原发性高血压相关性的 Meta 分析

朱旭明, 谢国强, 张 健, 孙伟峰, 陈国千<sup>△</sup>

(南京医科大学附属无锡人民医院医学检验科, 江苏无锡 214023)

**摘要:**目的 评价血管紧张素原(AGT)基因 M235T 多态性与原发性高血压(EH)的相关性。方法 检索数据库中符合纳入 AGT 基因 M235T 多态性与 EH 关系的文献,应用 RevMan5.0 软件对结果进行异质性分析和效应值合并。结果 共纳入 29 篇文献,其中 EH 组 5 971 例,对照组 6 443 例。总研究人群基因型 TT+TM:MM 的 OR 为 1.13(95%CI 1.00~1.25,  $P=0.04$ )。按文献发表年限进行亚组分析,基因型 TT:MM 在 2008 年之前及 2008 年之后(含 2008 年)两组 OR 分别 1.13(95%CI 0.90~1.42,  $P=0.28$ )、1.29(95%CI 0.94~1.75,  $P=0.11$ )。汉族人群 T:M 的 OR 为 1.24(95%CI 1.01~1.53,  $P=0.04$ )。结论 全球总体人群 AGT 基因 M235T 多态性基因型 TT+TM 与 EH 有关,同时汉族人 T 等位基因与 EH 有关。

**关键词:** Meta 分析;原发性高血压;多态现象,遗传;血管紧张素原

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.31.013

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)31-3759-05

## Association of angiotensinogen gene M235T polymorphisms with essential hypertension: a meta-analysis

Zhu Xuming, Xie Guoqiang, Zhang Jian, Sun Weifeng, Chen Guoqian<sup>△</sup>

(Department of Medical Laboratory, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214023, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the association of angiotensin (AGT) gene M235T polymorphism with essential hypertension (EH). **Methods** The literatures examining the association of the M235T polymorphisms with EH were selected in electronic databases. Using RevMan5.0, heterogeneity and pooled effect sizes were calculated. **Results** Totally, 29 articles, with 5 971 cases and 6 443 controls were finally included in this study. The odds ratio (OR) value of TT+TM:MM genotype was 1.13 (95%CI 1.00-1.25,  $P=0.04$ ) in worldwide populations. Subgroup analysis showed that the OR values of TT:MM genotype were 1.13 (95%CI 0.90-1.42,  $P=0.28$ ) in subjects published before 2008 and 1.29(95%CI 0.94-1.75,  $P=0.11$ ) in those after 2008(year of 2008 included). The OR values of T:M in Han population was 1.24 (95%CI 1.01-1.53,  $P=0.04$ ). **Conclusion** TT+TM genotype of the M235T polymorphisms is associated with EH in worldwide populations, and T allele is also correlated with EH in Han population.

**Key words:** meta-analysis; essential hypertension; polymorphism, genetic; angiotensinogen

高血压是人类常见的心血管疾病,可分为原发性及继发性两大类。绝大多数患者高血压的病因不明,称为原发性高血压(essential hypertension, EH),占高血压总数 95%以上。目前认为肾素-血管紧张素系统(RAS)在高血压的发生、发展起重要作用<sup>[1]</sup>,其中血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)经肾素分解后产生收缩血管物质,刺激肾脏对钠重吸收,导致血压升高。当编码 AGT 的外显子 2 区域核苷酸 704 处胸腺嘧啶(T)被胞嘧啶(C)替代,导致基因编码产物第 235 号氨基酸由蛋氨酸(M)变异为苏氨酸(T),即 M235T 分子变异,会出现 3 种基因型,MM、MT 和 TT。AGT 作为 RAS 的关键分子,其第 2 外显子 M235T 位点的多态性和 EH 相关性的报道近来较多,但结论不一致。作者利用已发表的病例对照文献,应用 Meta 分析明确 AGT 基因 M235 多态性与 EH 的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 文献检索策略** 以 polymorphism, angiotensinogen/angiotensin, hypertension 等作为主题词并列搜索 Pubmed、Cochrane、Embase 等外文数据库,以多态性、血管紧张素原/血管紧张素、高血压等为关键词并列搜索 Cnki、万方等中文数据库,获得全文。系统检索发表时间为 1994 年 1 月至 2012 年 5 月的文献,末次检索时间为 2012 年 6 月 15 日。

**1.2 文献纳入标准** (1)文献类型为病例对照研究;(2)必

须含有 EH 组和对照组, EH 符合 1999 年 WHO/ISH 制定的标准:收缩压(SBP)≥140 mm Hg 和(或)舒张压(DBP)≥90 mm Hg;(3)各文献必须直接或间接提供不同基因型的分布资料;(4)文献内容用中文或英文表达,中文文献所在期刊必须是中文核心期刊要目总览(2008 版)核心级别以上。

**1.3 文献剔除标准** (1)文献中 EH 组及对照组的基因型分布不符合 Hardy-Weinberg (H-W) 遗传平衡;(2)文献质量评价不合格;(3)文献重复发表时剔除发表年限较长者;(4)未在文献中注明 EH 组排除继发性高血压。

**1.4 文献质量评价** 对各独立研究从以下几方面进行质量评估,(1)中文文献所在期刊是否是中文核心期刊要目总览(2008 版)中华级别以上;(2)EH 组及对照组人员的纳入标准及其基本构成特征是否明确;(3)分子生物学方法是否可信合理;(4)统计方法是否恰当;(5)文献类型是否为论著。以上 5 项,满足 1 项为 1 分,总分大于或等于 3 分者为合格,反之不合格。

**1.5 数据提取** 采用非盲法统一格式提取有效数据,包括第一作者姓名、文献发表年限、研究对象国籍或民族、目的基因分子生物学检测方法、样本量、基因型分布及等位基因频率、文献质量等。

**1.6 统计学处理** 使用 RevMan5.0 软件将所有纳入的研究进行异质性检验,当  $P \geq 0.1$ , 两组研究无统计学异质性,采用

固定效应模型;  $P < 0.1$ , 存在统计学异质性, 采用随机效应模型; 再用 RevMan5.0 统计基因在病例组和对照组之间的比值比(OR)及 95% 可信区间(CI)表, 以  $P < 0.05$  为有统计学意义。以各研究 OR 值为横坐标, OR 值自然对数的标准误为纵坐标, 绘制倒漏斗图, 用 Stata11.0 软件进行 egger's 检验, 评估潜在发表性偏倚。

## 2 结 果

**2.1 文献纳入情况** 按照检索策略及文献纳入标准, 共检索到相关文献 59 篇, 包括英文文献 39 篇, 中文 20 篇。英文文献剔除 15 篇, 包括 12 篇不符合 H-W 遗传平衡, 2 篇重复发表, 1 篇未注明排除继发性高血压; 中文文献剔除 15 篇, 包括 11 篇不符合 H-W 遗传平衡, 3 篇文献质量评价不合格, 1 篇未注明排除继发性高血压。最终纳入 29 篇符合条件的文献<sup>[2-30]</sup>, 英文 24 篇, 中文 5 篇, 共 30 项人群, 共有 EH 患者 5 971 例, 对照人群 6 443 例。研究对象为汉族的有 8 项, 其中 4 项文献<sup>[7, 16, 22, 28]</sup>中明确表示, 其余 4 项分别来自上海<sup>[10]</sup>、合肥<sup>[13]</sup>、南京<sup>[14]</sup>、台北<sup>[20]</sup>, 文献中虽未明确表示, 但研究对象所处地域皆为汉族人群集中地, 也归为汉族。见表 1。

表 1 纳入 Meta 分析的文献及其一般信息

作者	报道年份	国籍或民族	文献质量	分子生物学方法	样本数 (EH 组/对照组)
Schmidt 等 <sup>[2]</sup>	1995	德国	4	MS-PCR	300/200
Hingorani 等 <sup>[3]</sup>	1996	英国	5	PCR-RFLP	223/187
Fardella 等 <sup>[4]</sup>	1998	智利	5	PCR-RFLP	64/62
Mondorf 等 <sup>[5]</sup>	1998	德国	5	PCR-RFLP	112/124
Fernández-Llama 等 <sup>[6]</sup>	1998	西班牙	5	PCR-RFLP	75/75
Cheung 等 <sup>[7]</sup>	1998	汉族	4	PCR-RFLP	100/100
Kauma 等 <sup>[8]</sup>	1998	芬兰	5	PCR-RFLP	430/426
Wang 等 <sup>[9]</sup>	1999	澳大利亚	5	PCR-RFLP	111/190
刘静波等 <sup>[10]</sup>	2000	汉族	4	PCR-RFLP	90/97
Iso 等 <sup>[11]</sup>	2000	日本	5	multiplex PCR	229/229
Kato 等 <sup>[12]</sup>	2000	日本	5	PCR-RFLP	838/631
王爱玲等 <sup>[13]</sup>	2001	汉族	3	PCR-RFLP	58/79
李锡明等 <sup>[14]</sup>	2001	汉族	5	PCR-RFLP	95/80
Kishimoto 等 <sup>[15]</sup>	2001	日本	4	multiplex PCR	143/858
张卫等 <sup>[16]</sup>	2002	汉族	3	PCR-RFLP	127/107
Vasku 等 <sup>[17]</sup>	2002	捷克	5	PCR-RFLP	173/198
Wang 等 <sup>[18]</sup>	2002	阿美族	4	sequencing technique	107/96
Nair 等 <sup>[19]</sup>	2003	印度	4	PCR-RFLP	159/131
Wu 等 <sup>[20]</sup>	2004	汉族	5	sequencing technique	453/325
Sun 等 <sup>[21]</sup>	2004	藏族	5	PCR-RFLP	173/193
蔡思宇等 <sup>[22]</sup>	2004	汉族	3	PCR-RFLP	116/114
Barbalic 等 <sup>[23]</sup>	2006	克罗地亚	4	PCR-RFLP	107/122
Glavnik 等 <sup>[24]</sup>	2007	斯洛文尼亚	3	PCR-RFLP	413/404
Ghazali 等 <sup>[25]</sup>	2008	马来西亚	4	PCR-RFLP	200/198
Yuan 等 <sup>[26]</sup>	2009	哈尼族	5	PCR-RFLP	172/133
Yuan 等 <sup>[26]</sup>	2009	彝族	5	PCR-RFLP	99/137

续表 1 纳入 Meta 分析的文献及其一般信息

作者	报道年份	国籍或民族	文献质量	分子生物学方法	样本数 (EH 组/对照组)
Ying 等 <sup>[27]</sup>	2010	蒙古族	5	PCR-RFLP	243/258
Fang 等 <sup>[28]</sup>	2010	汉族	5	multiplex PCR	178/256
Mehri 等 <sup>[29]</sup>	2011	突尼斯	5	PCR-RFLP	142/191
Charita 等 <sup>[30]</sup>	2012	印度	4	PCR-RFLP	231/242

PCR-RFLP: 限制性片段长度多态性聚合酶链反应; MS-PCR: 突变分离聚合酶链反应; multiplex PCR: 多重聚合酶链反应; sequencing technique: 测序技术。

表 2 M235T 各基因型及等位基因频率分布

作者	EH 组					对照组				
	TT	MT	MM	T	M	TT	MT	MM	T	M
Schmidt 等 <sup>[2]</sup>	82	142	76	306	294	36	89	75	161	239
Hingorani 等 <sup>[3]</sup>	40	107	76	187	259	38	91	58	167	207
Fardella 等 <sup>[4]</sup>	22	33	9	77	51	14	37	11	65	59
Mondorf 等 <sup>[5]</sup>	26	45	41	97	127	18	53	53	89	159
Fernández-Llama 等 <sup>[6]</sup>	21	31	23	73	77	21	33	21	75	75
Cheung 等 <sup>[7]</sup>	77	22	1	176	24	73	24	3	170	30
Kauma 等 <sup>[8]</sup>	106	215	109	427	433	88	216	122	392	460
Wang 等 <sup>[9]</sup>	16	61	34	93	129	39	96	55	174	206
刘静波等 <sup>[10]</sup>	48	37	5	133	47	32	53	12	117	77
Iso 等 <sup>[11]</sup>	147	72	10	366	92	157	63	9	377	81
VKato 等 <sup>[12]</sup>	569	248	211	386	290	434	175	221	1043	219
王爱玲等 <sup>[13]</sup>	32	21	5	85	31	36	35	8	107	51
李锡明等 <sup>[14]</sup>	64	30	1	158	32	53	24	3	130	30
Kishimoto 等 <sup>[15]</sup>	90	49	4	229	57	550	275	331	375	341
张卫等 <sup>[16]</sup>	89	31	7	209	45	64	36	7	164	50
Vasku 等 <sup>[17]</sup>	31	90	52	152	194	50	98	50	198	198
Wang 等 <sup>[18]</sup>	92	14	1	198	16	67	29	0	163	29
Nair 等 <sup>[19]</sup>	84	60	15	228	90	80	40	11	200	62
Wu 等 <sup>[20]</sup>	320	115	18	755	151	231	89	5	551	99
Sun 等 <sup>[21]</sup>	73	82	18	228	118	93	88	12	274	112
蔡思宇等 <sup>[22]</sup>	55	54	7	164	68	37	62	15	136	92
Barbalic 等 <sup>[23]</sup>	21	52	34	94	120	30	56	36	116	128
Glavnik 等 <sup>[24]</sup>	96	201	116	393	433	85	198	121	368	440
Ghazali 等 <sup>[25]</sup>	127	66	7	320	80	136	55	7	327	69
Yuan 等 <sup>[26]</sup>	117	52	3	286	58	100	32	1	232	34
Yuan 等 <sup>[26]</sup>	71	25	3	167	31	98	36	3	232	42
Ying 等 <sup>[27]</sup>	125	104	14	354	132	156	88	14	400	116
Fang 等 <sup>[28]</sup>	121	50	7	292	64	176	72	8	424	88
Mehri 等 <sup>[29]</sup>	52	67	23	171	113	49	82	60	180	202
Charita 等 <sup>[30]</sup>	83	117	41	283	199	69	130	43	268	216

## 2.2 基因型及等位基因频数分布 EH 组合并统计总的基因

表 3 按文献发表年限分组 M235T 多态性与 EH 的关系

组别	项数	T : M			TT : MM			TT+TM : MM		
		OR(95%CI)	P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>	OR(95%CI)	P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>	OR(95%CI)	P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>
全体	30	1.06(0.96~1.16)	0.23	<0.01	1.14(0.94~1.39)	0.19	<0.01	1.12(1.00~1.25)	0.04	0.18
2008 年之前	23	1.08(0.97~1.20)	0.16	<0.01	1.13(0.90~1.42)	0.28	0.01	1.10(0.97~1.24)	0.13	0.23
2008 年之后	7	0.99(0.79~1.25)	0.95	<0.01	1.29(0.94~1.75)	0.11	0.12	1.25(0.94~1.66)	0.12	0.19

P<sup>1</sup>: 效应模型 P 值; P<sup>2</sup>: 异质性检验 P 值。

型频数分布: TT 为 2 897, TM 为 2 293, MM 为 791; 对照组: TT 为 3 110, TM 为 2 455, MM 为 878。EH 组 T 等位基因总频数为 8 087, M 等位基因总频数为 3 855; 对照组 T 等位基因为 8 678, M 等位基因为 4 211。见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总体人群 M235T 位点多态性与 EH 的关系 基因型 TT+TM : MM 异质性检验不存在异质性(P=0.18), 采用固定效应模型后发现, OR=1.13 (95%CI 1.00~1.25, P=0.04), 见图 1。基因型 TT : MM 及等位基因 T : M 异质性检验都存在异质性(P<0.01), 采用随机效应模型, 基因型 TT : MM 的 OR=1.14(95%CI 0.94~1.39, P=0.19) 等位基因 T : M 的 OR=1.06(95%CI 0.96~1.16, P=0.23)。可认为总体人群 M235T 位点基因型 TT+TM 与 EH 有关。见表 3。

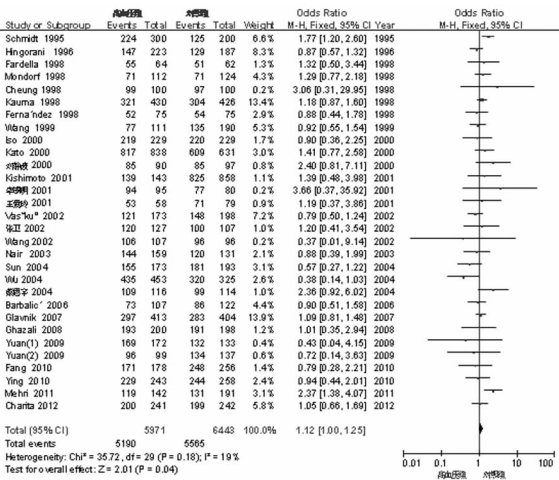


图 1 总体 M235T 多态性与 EH 关系的森林图(TT+TM : MM)

2.3.2 不同文献发表年限 M235T 位点多态性与 EH 的关系 考虑到文献发表年限可能会对统计结果产生影响, 将研究人群分为 2008 年之前和 2008 年之后(含 2008 年)两组, 分别有 23 项和 7 项研究, 统计结果见表 3。基因型为 TT : MM 时, 2008 之前组含异质性(P=0.01), 随机效应模型为 OR=1.13 (95%CI 0.90~1.42, P=0.28), 而 2008 年之后组则不含异质性(P=0.12), 固定效应模型 OR=1.29(95%CI 0.94~1.75, P=0.11); 两组在等位基因 T : M 时都存在异质性(P<0.01), 随机效应模型显示无统计学意义; 基因型为 TT+TM : MM 时都不存在异质性(P>0.1), 但固定效应模型显示无统计学意义。可认为按发表年限分组时, M235T 位点多态性与 EH 无相关性。

2.3.3 汉族人 M235T 位点多态性与 EH 的关系 鉴于按不同发表年限进行亚组分析无意义, 又按不同民族进行亚组分析

显示, 汉族人等位基因 T : M 存在统计学意义, OR=1.24 (95%CI 1.01~1.53, P=0.04), 可认为汉族人等位基因 T 与 EH 有关。见图 2。

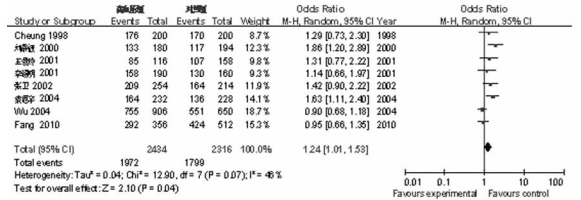


图 2 汉族人 M235T 多态性与 EH 关系的森林图(T : M)

2.4 发表偏倚评估 以 T : M 各研究 OR 为横坐标, OR 自然对数的标准误为纵坐标, 绘制倒漏斗图。漏斗图显示左右分布基本对称, 见图 3。Egger's 检验显示, 回归方程 Y 的截距为 -0.009 8(95%CI -0.020~0.0004), P=0.059, 按 P=0.05 水平认为漏斗图对称, 不存在发表偏倚。

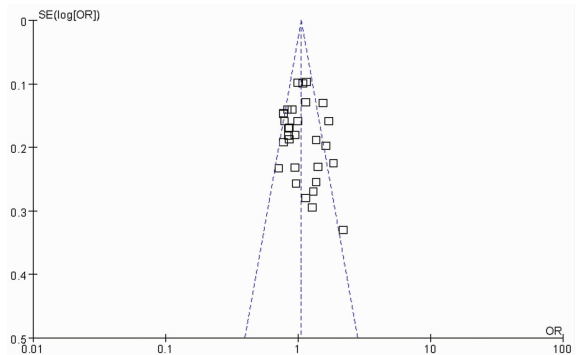


图 3 纳入文献发表偏倚倒漏斗图(T : M)

3 讨论

近来关于 AGT 基因 M235T 位点多态性与 EH 关系的论文较多, 但结果缺乏一致性, 有必要对全球范围的结果进行汇总。考虑到作者语言上的局限性, 本文只纳入中英两种语言的文献。发表偏倚评估显示, 尽管只纳入中英两种语言的文献, 但并不存在发表偏倚。本文只纳入所在期刊为核心级别以上中文文献, 同时文献质量评分中对中文文献期刊级别再次进行规定, 就是保证纳入文献质量的可靠性和数据真实性。另外, 为保持每项人群基因频率的稳定性, 本文还对入选文献基因型分布进行 H-W 遗传平衡检验, 有近一半的文献因此没被纳入。虽然 Sethi 等<sup>[31]</sup>以前也做过相似的统计, 但他们未对入选文献基因分布进行 H-W 遗传平衡检验, 结果不可靠。

本次 Meta 分析经过严格筛选, 共纳入 29 篇文献共计 30 项研究人群。作者首先将 30 项研究人群进行异质性检验及合并效应量统计, 发现在基因型 TT+TM : MM 有统计学意义 [OR=1.13(95%CI 1.00~1.25, P=0.04)], 说明基因型

TT+TM:MM 与 EH 有关,为危险因素。为了排除文献发表年限对总体结果产生的影响,作者又按不同发表年限进行亚组分析,结果显示无统计意义,说明不同年限发表的文献并不能对最终结果产生影响。

作者按种族进行亚组分析,显示汉族人群等位基因 T:M 的  $OR=1.24(95\%CI 1.01\sim 1.53, P=0.04)$ ,T 等位基因与 EH 有一定相关性,T 等位基因的汉族人患 EH 的可能性是 M 等位基因的 1.24 倍(图 2),结论与 Ji 等<sup>[32]</sup>的  $OR=1.38$  基本一致,尽管纳入大量核心以下期刊中文文献且未对文献质量进行评分,但他们对文献基因分布进行了 H-W 检验,纳入文献语言、数据提取、统计方法也与本文相同,因此结果基本可靠。汉族人 T 等位基因和 EH 有相关性,可能是由于 T 等位基因增加了 AGT 基因转录活性,导致体内 AGT 的过表达<sup>[33]</sup>。在临床上,可将 AGT 基因 M235T 多态性作为汉族人预防和治疗 EH 的参考指标。本文汉族人 T 等位基因还存在异质性,可能和 EH 受多因素影响有关,仅从人群自身研究不全面,还需结合生活习惯等因素。作者随后又对国籍为日本的 3 项人群进行合并统计,结果无意义,但结果不可靠,因为数据库中相应日文文献并未纳入,导致 T 等位基因频率太少,统计结果无法显示 EH 组与对照组之间的差异。同样,对于入选的其他种族来说,同样存在相同情况。

作者还尝试过按肤色进行亚组分析,结果无相关性。不过相比按种族分组,按肤色分存在不合理性,因为按肤色分会增加异质性,同一肤色可以包含多个种族,但同一种族不会包含多种肤色。

综上所述,本文经过严格的文献筛选和数据统计,初步认为 AGT 基因 235 位点基因型 TT+TM 能增加全球总体人群患 EH 风险,同时汉族人 T 等位基因会增加患 EH 风险。

#### 参考文献:

- [1] Dickson ME, Sigmund CD. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen [J]. *Hypertension*, 2006, 48(1):14-20.
- [2] Schmidt S, Sharma AM, Zilch O, et al. Association of M235T variant of the angiotensinogen gene with familial hypertension of early onset [J]. *Nephrol Dial Transpl*, 1995, 10(7):1145-1148.
- [3] Hingorani AD, Sharma P, Jia H, et al. Blood pressure and the M235T polymorphism of the angiotensinogen gene [J]. *Hypertension*, 1996, 28(5):907-911.
- [4] Fardella CE, Claverie X, Vignolo P, et al. T235 variant of the angiotensinogen gene and blood pressure in the Chilean population [J]. *J Hypertens*, 1998, 16(6):829-833.
- [5] Mondorf UF, Russ A, Wiesemann A, et al. Contribution of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and angiotensinogen gene polymorphism to blood pressure regulation in essential hypertension [J]. *AJH*, 1998, 11(2):174-183.
- [6] Fernández-Llama P, Poch E, Oriola J, et al. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms in essential hypertension relation with target organ damage [J]. *AJH*, 1998, 11(4 Pt 1):434-444.
- [7] Cheung BMY, Leung R, Shiu S, et al. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and hypertension in Chinese [J]. *J Hypertens*, 1998, 16(8):1137-1140.
- [8] Kauma H, Ikäheimo M, Savolainen MJ, et al. Variants of renin-angiotensin system genes and echocardiographic left ventricular mass [J]. *Eur Heart J*, 1998, 19(7):1109-1117.
- [9] Wang WY, Glenn CL, Zhang WY, et al. Exclusion of angiotensinogen gene in molecular basis of human hypertension: Sibpair linkage and association analyses in Australian Anglo-Caucasians [J]. *Am J Med Genet*, 1999, 87(1):53-60.
- [10] 刘静波, 涨幼辰, 俞顺章, 等. 血管紧张素原基因多态性与原发性高血压关系的研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2000, 21(6):407-409.
- [11] Iso H, Harada S, Shimamoto T, et al. Angiotensinogen T174M and M235T variants, sodium intake and hypertension among non-drinking, lean Japanese men and women [J]. *J Hypertens*, 2000, 18(9):1197-1206.
- [12] Kato N, Sugiyama T, Morita R, et al. Comprehensive analysis of the rennin-angiotensin gene polymorphisms with relation to hypertension in the Japanese [J]. *J Hypertens*, 2000, 18(8):1025-1032.
- [13] 王爱玲, 余元勋, 尹长森, 等. 血管紧张素原基因 M235T 多态性与原发性高血压的关系 [J]. *安徽医学大学学报*, 2001, 36(5):359-361.
- [14] 李锡明, 王涟, 韩雪莲. 血管紧张素系统基因多态性与原发性高血压的相关研究 [J]. *中华遗传医学杂志*, 2001, 18(4):292-295.
- [15] Kishimoto T, Suyama A, Igarashi A, et al. Angiotensinogen gene variation and hypertension in a cohort in Japanese [J]. *J Epidemiol*, 2001, 11(3):115-119.
- [16] 张卫, 王继先, 赵永成, 等. AGT 基因 5'侧翼 G532T 突变和 M235T 多态性与 X 射线工作者原发性高血压的关系 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2002, 22(4):250-252.
- [17] Vassku A, Soucek M, Tschöplöva S, et al. An association of BMI with A (-6) G, M235T and T174M polymorphisms in angiotensinogen gene in essential hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2002, 16(6):427-430.
- [18] Wang JH, Lin CM, Wang LS, et al. Association between molecular variants of the angiotensinogen gene and hypertension in Amis tribes of eastern taiwan [J]. *J Formos Med Assoc*, 2002, 101(3):183-108.
- [19] Nair KG, Shalia KK, Ashavaid TF, et al. Coronary heart disease, hypertension, and angiotensinogen gene variants in Indian population [J]. *J Clin Lab Anal*, 2003, 17(5):141-146.
- [20] Wu SJ, Chiang FT, Chen WJ, et al. Three single-nucleotide polymorphisms of the angiotensinogen gene and susceptibility to hypertension; single locus genotype vs. haplotype analysis [J]. *Physiol Genomics*, 2004, 17(2):79-86.
- [21] Sun B, Dronma T, Qin WJ, et al. Polymorphisms of renin-

- angiotensin system in essential hypertension in chinese Tibetans[J]. *Biomed Environ Sci*, 2004, 17(2):209-216.
- [22] 蔡思宇, 俞锋, 施育平. 血管紧张素原 M235T 基因多态性与原发性高血压的相关研究[J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2004, 33(2):151-154.
- [23] Barbalić M, Skaric-Juric T, Cambien F, et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2006, 19(8):837-842.
- [24] Glavnik N, Petrovic D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in caucasians[J]. *Folia Biol*, 2007, 53(2):69-70.
- [25] Ghazali DM, Rehman A, Rahman ARA. Candidate gene polymorphisms and their association with hypertension in Malays[J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 388(1/2):46-50.
- [26] Yuan JL, Tang WR, Chun YN, et al. Angiotensinogen T174M and M235T variants and hypertension in the Hani and Yi minority groups of China[J]. *Biochem Genet*, 2009, 47(5/6):344-350.
- [27] Ying CQ, Wang YH, Wu ZL, et al. Association of the renin gene polymorphism, three angiotensinogen gene polymorphisms and the haplotypes with essential hypertension in the Mongolian population[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2010, 32(5):293-300.
- [28] Fang YJ, Deng HB, Thomas GN, et al. Linkage of angiotensinogen gene polymorphisms with hypertension in a sibling study of Hong Kong Chinese[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(6):1203-1209.
- [29] Mehri S, Mahjoub S, Hammami S, et al. Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 39(4):4059-4065.
- [30] Charita B, Padma G, Sushma P, et al. Estimation of risk and interaction of single nucleotide polymorphisms at angiotensinogen locus causing susceptibility to essential hypertension; a case control study[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2012, 13(4):461-471.
- [31] Sethi AA, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(7):1269-1275.
- [32] Ji LD, Zhang LN, Shen P, et al. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in Han Chinese population: a meta-analysis [J]. *J Hypertens*, 2010, 28(3):419-428.
- [33] Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen [J]. *Cell*, 1992, 71(1):169-180.

(收稿日期:2013-06-22 修回日期:2013-07-17)

(上接第 3758 页)

是病毒和细菌,真菌较少见,但近年来真菌性肺炎发病率呈明显上升趋势。本组病例除耐药菌为主的复杂感染外,真菌感染也占 30%,部分病例痰培养结果不能提供有效病原菌种类(为正常菌群),常需反复培养及经验治疗后不断评估疗效,易影响预后。因此强化抗感染治疗是治疗重症肺炎的关键,其他各种支持治疗(包括机械通气及营养支持)是保障<sup>[13]</sup>。要提高重症肺炎的成功率,需依据每例患者的基础疾病,肺部感染的严重程度,感染病原菌的种类(特别需注意感染病原微生物的变迁和新流行病种的出现),受累脏器的严重程度和全身情况等多因素进行综合评估与处理,这也是临床工作者今后应遵循的个体化治疗的努力方向。

#### 参考文献:

- [1] 何彦琪. 30 例重症肺炎的临床特点及死亡危险因素分析 [J/CD]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2011, 4(1):28-30.
- [2] 龙怀聪, 肖邦榕, 刘跃建, 等. 162 例成人重症肺炎临床特点及死亡危险因素分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2011, 8(2):75-78.
- [3] 中华医学会呼吸病分会. 社区获得性肺炎的诊断和治疗指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(10):651-655.
- [4] 郑锐, 康健. 我国 2006 版《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》的特色及与 IDSA/ATS 指南的比较解读[J]. *中国全科医学*, 2009, 12(1):10-11.
- [5] 钱桂生, 王耀丽. 老年人重症肺炎诊断和治疗的新进展 [J]. *老年医学与保健*, 2010, 16(3):131-133.
- [6] 李敏静, 朱惠莉. 老年人肺部感染及重症肺炎诊治研究的新进展[J]. *老年医学与保健*, 2010, 16(3):183-186.
- [7] 郭述良, 李兰. 老年社区获得性肺炎的诊治进展[J]. *老年医学与保健*, 2010, 16(3):136-138.
- [8] 邵贵刚, 张森. 60 例老年重症肺炎的预后危险因素分析 [J]. *中国现代医生*, 2010, 48(1):116-117.
- [9] 陈炊颖, 陈愉生, 洪如钧, 等. 老年重症肺炎危险因素及预后分析[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(4):499-501.
- [10] 周宁, 任光明. 老年重症肺炎的临床特征与治疗[J]. *黑龙江医药*, 2013, 26(2):146-147.
- [11] 胡云衢, 廖娟, 任海波. 乌鲁木齐地区缘愿例老年重症肺炎临床分析[J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(2):285-286.
- [12] 殷少军. 重视和加强老年重症肺炎的综合防治[J]. *实用老年医学*, 2012, 26(2):91-92.
- [13] 吴宁, 齐玉琴, 陈雪松. 呼吸支持联合营养支持在高龄重症肺炎患者中的临床应用[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2013, 12(1):29-33.

(收稿日期:2013-06-17 修回日期:2013-07-10)