

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.07.004

IL-6-174G/C 及 -572C/G 位点基因多态性与新疆 NVAF 人群及民族差异性分析*

李娜, 王淑霞, 木胡牙提[△]

(新疆医科大学第一附属医院健康管理中心健康体检部, 乌鲁木齐 830054)

[摘要] 目的 探讨新疆地区白细胞介素-6(IL-6)-174G/C 及 -572C/G 位点的基因多态性, 与非瓣膜性心房颤动(NVAF)的关系及新疆地区汉族、哈萨克族(哈族)IL-6 基因多态性的民族差异性。方法 分别选择新疆地区汉族、哈族 NVAF 对象 79、78 例(汉族、哈族 NVAF 组), 汉族、哈族非心房颤动对象 75、79 例(汉族、哈族对照组), 采集静脉血提取 DNA, 采用聚合酶链反应-限制性酶切片段长度多态性(PCR-RFLP)技术对各组对象的 IL-6 基因-174G/C 及 -572C/G 的多态性进行分析。结果 IL-6 -572G 在 NVAF 组中等位基因频率明显高于对照组($\chi^2=4.076, P<0.05$); NVAF 组和对照组 IL-6 基因-572G/C 位点 G 等位基因频率比较, 差异有统计学意义($OR=1.519, 95\%CI: 1.087\sim 2.122, P<0.05$), 而在汉族及哈族对照组中分布差异无统计学意义($P>0.05$); 年龄大于或等于 75 岁($OR=6.468, 95\%CI: 2.427\sim 17.240$)、左心房内径($OR=1.053, 95\%CI: 1.022\sim 1.085$), 是发生房颤的独立危险因素; 左心室射血分数($OR=0.946, 95\%CI: 0.922\sim 0.971$)是防止房颤发生的保护因素。各组 IL-6 基因-174G/C 位点 C、G 等位基因频率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 IL-6-572G/C 位点 G 等位基因是 NVAF 遗传易感性的危险因子, IL-6-174G/C 位点的基因多态性与心房颤动的易感性无关。

[关键词] 非瓣膜性心房颤动; 基因多态性; 白细胞介素 6; 民族差异**[中图分类号]** R541.75**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)07-0875-04

Analysis on IL-6-174G/C and -572C/G site gene polymorphism and non-valvular atrial fibrillation population in Xinjiang and national differences*

Li Na, Wang Shuxia, Muhu Yati[△]

(Department of Physical Examination, Health Management Center, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi, Xinjiang 830054, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between IL-6-174G/C and -572C/G site gene polymorphism with non-valvular atrial fibrillation(NVAF) as well as the national differences of interleukin-gene polymorphism between Kazak and Han nationality in Xinjiang region. **Methods** Seventy-nine Kazak patients of NVAF(Kazak NVAF group), 78 Han patients with NVFA(Han NVAF group), 75 Han cases of non-AF and 79 Kazak cases of non-AF were selected in Xinjiang region. The venous bloods were collected from extracting DNA. IL-6 gene -174G/C and -572C/G polymorphism in various groups were analyzed by adopting the PCR-RFLP technique. **Results** The allele frequency of IL-6 -572G/C site G in the NVAF group was significantly higher than that in the control group($\chi^2=4.076, P<0.05$). The allele frequency of IL-6 gene -572 G/C site G had statistical difference between the NVAF group and the control group($OR=1.519, 95\%CI: 1.087\sim 2.122, P<0.05$), but the distribution difference between the Han and Kazak control groups had no statistical significance($P>0.05$); the advanced age ≥ 75 years old($OR=6.468, 95\%CI: 2.427\sim 17.240$) and left atrial dimension($OR=1.053, 95\%CI: 1.022\sim 1.085$) were the independent factors of AF occurrence; the left ventricular ejection fraction was a protective factor for preventing AF occurrence. The allele frequency of IL-6 gene 174G/C site C and G had no statistical difference among various groups($P>0.05$). **Conclusion** The allele of IL-6-572 G/C site G is a risk factor of genetic predisposition in NVAF. IL-6-174G/C site gene polymorphism has no relation with the susceptibility of AF.

[Key words] non-valvular atrial fibrillation; gene polymorphism; interleukin 6; national difference

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床最常见的心律失常之一, 一般人群发生 AF 率为 0.4%~1.0%, 80 岁以上老年人的发生率高达 9%^[1]。有研究表明, 炎症因子不仅可以在复律前预测复律的成功率, 而且对复律后 AF 复发的预测有价值^[1-2]。AF 的发生和持续与白细胞介素(interleukin, IL)及其基因型明显相关。Terry 等^[3]报道指出 IL-6-174G/C 多态性中, C 等位基因可增强 IL-6 的转录。郑金国等^[4]报道指出 IL-6-572C/G 基因多态性中, G 等位基因可增强 IL-6 的转录。本

研究采用病例对照研究设计对新疆汉族及哈萨克族(哈族)人群中选取上述 2 个位点的多态性与非瓣膜性心房颤动(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)易感性进行相关探讨, 同时分析上述 2 个位点是否存在民族差异性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 1 月至 2011 年 8 月在新疆医科大学第一附属医院心脏中心住院明确诊断为 NVAF 的汉族($n=79$)、哈族($n=78$)患者。纳入标准为 NVAF 患者有除风

湿性心脏病以外的其他心脏病(如冠心病、充血性心肌病等)和全身性疾病(如高血压、甲状腺功能亢进、糖尿病等)而同时合并发生 AF 的汉族及哈族患者。对照组选取与病例组来自同一病区、无 AF 病史的汉族及哈族患者,所有的心电图(包括 Holter)无 AF 表现的汉族($n=75$)、哈族($n=79$)患者。NVAF 组和对照组均无血缘关系,无异族通婚家族史,排除合并瓣膜性心脏病、肝肾疾病、2 周内外伤、炎症反应、风湿性疾病及恶性肿瘤患者。本研究已经获得新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准,每例受试者均签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基因组 DNA 提取 采集各组患者清晨空腹外周静脉血 5 mL,装入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管内-20 °C 冰箱保存,使用北京天根生化科技有限公司提供的血液基因组 DNA 提取系统(RelaxGene Blood DNA System)提取基因组 DNA。

1.2.2 引物的设计与合成 参照文献[3-4]方法设计引物,由大连宝生物工程有限公司合成。IL-6 基因-174G/C 位点引物序列,上游:5'-GCC AAA GTG CTG AGT CAC-3',下游:5'-AAT CTT TGT TGG AGG GTG-3';IL-6 基因-572C/G 位点引物序列,上游:5'-TGA AGC AGG TGA AGA AAG -3',下游:5'-TTT CCT CTG ACT CCA TCG-3'。

1.2.3 聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)检测 采用 PCR 扩增目的 DNA 片段,然后将待检测的 DNA 片段用限制性内切酶酶切,限制性内切酶识别并切割特异的序列,然后将酶切后的产物进行电泳,再由限制酶图谱(restriction map)分析此段序列的特异切位点,即由片段的多样性来比对不同来源基因序列的差异性。基因扩增仪(Applied Biosystem 2720 Thermal Cycler,美国应用生物系统公司)。PCR 反应体系为 20.0 μ L:上下游引物各 0.5 μ L,2.5 mmol/L 的 $MgCl_2$ 3.0 μ L,10 \times 缓冲液 3.0 μ L,0.1 mmol/L 的 dNTP 混合物 3.0 μ L,多聚酶 0.5 U,模板 DNA 2.0 μ L,去离子水 7.0 μ L。PCR 反应条件:IL-6-174G/C 为 95 °C 预变性 5 min,95 °C 变性 30 s,57.8 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 60 s,进行 40 个循环;最后 72 °C 延伸 5 min。IL-6-572C/G 为 94 °C 预变性 10 min,94 °C 变性 60 s,58.6 °C 退火 45 s,72 °C 延伸 1 min,进行 32 个循环;最后 72 °C 延伸 10 min。每批反应均以超纯水替代 DNA 作为阴性对照。

1.2.4 扩增产物限制性酶切 限制性内切酶均为 Newlunberd 公司产品。IL-6-174G/C 扩增产物使用限制性内切酶 Nla III,20.0 μ L 酶切反应体系包括:10 \times 缓冲液 2.0 μ L,PCR 产物 10.0 μ L,10.0 U 限制性内切酶 0.5 μ L,并加超纯水 7.5 μ L,37 °C 温浴 9 h 进行酶切。IL-6-572C/G 扩增产物使用 BsrBI 限制性内切酶,20.0 μ L 酶切反应体系包括:10 \times 缓冲液 2.0 μ L,PCR 产物 10.0 μ L,10.0 U 限制性内切酶 0.5 μ L,并加超纯水 7.0 μ L,37 °C 温浴 11 h 进行酶切。

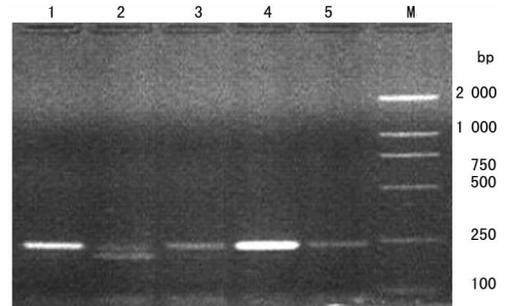
1.2.5 基因型判定方法 IL-6-174G/C 酶切产物以经 3% 琼脂糖在 120 V 电压下电泳 40 min,IL-6-572C/G 酶切产物以经 2% 琼脂糖在 120 V 电压下电泳 30 min,在 Gel Doc 2000 紫外光凝胶电泳成像分析系统观察结果。每次酶切反应均以确定的纯合子基因型作为对照,基因分型结束后,随机抽取 10% 的样本进行重复分型,吻合率达 100%。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析。计量资料进行正态检验和差异性检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料用率表示,采用 χ^2 检验。基因型和等位基因频率采用基因计数法计算,Hardy-Weinberg 33

衡采用 χ^2 检验,组间等位基因频率比较采用四格表 χ^2 检验。并对所有的相关因素进行多元 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

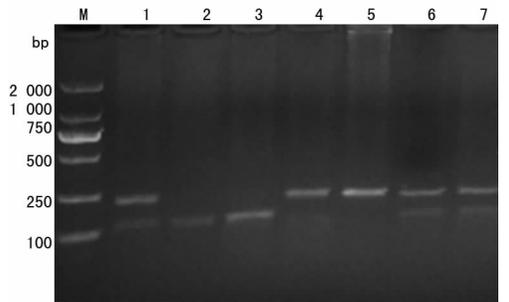
2 结果

2.1 IL-6 基因多态性 在启动子-174 位点发生了 G \rightarrow C 基因替换,产生 G、C 两种等位基因。扩增产物片段大小为 247 bp,经限制性内切酶消化后,电泳可见 3 种基因型。若该位点为 C,则形成 Nla III 酶切位点,即为等位基因 C;反之,为等位基因 G。酶切后得到 226、21 bp 两条片段为 CC 型;247、226、21 bp 3 条片段为 GC 型;单条 247 片段为 GG 型(21 bp 片段较小在电泳图上未显示)。IL-6 基因在启动子-572 位点发生了 C \rightarrow G 基因替换,产生 C、G 两种等位基因。扩增产物片段大小为 223 bp,经限制性内切酶消化后,电泳可见 3 种基因型。若该位点为 G,则 BsrBI 形成酶切位点,即为等位基因 G;反之,为等位基因 C。酶切后得到 154、69 bp 两条片段为 CC 型;223、154、69 bp 3 条片段为 GC 型;单条 223 片段为 GG 型(69 bp 片段较小在电泳图上未显示),见图 1、2。



M: 标记物;1,3,4,5:GG 型;2:GC 型。

图 1 IL-6 -174G/C 基因型分布



M: 标记物;1,6,7:GC 型;2,3:GG 型;4,5:CC 型。

图 2 IL-6 -572C/G 基因型分布

2.2 各组患者的一般情况比较 NVAF 组与对照组患者的一般资料比较,其中高龄(≥ 75 岁)差异有统计学意义($P < 0.05$);而平均年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、冠心病、心肌病的发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者心脏超声结果中左心房内径(LAD)、左心室射血分数(EF)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);右心房内径(RAD)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 NVAF 与对照组患者的临床特征及心脏超声结果比较

项目	NVAF 组($n=157$)	对照组($n=154$)	χ^2/t	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.49 \pm 12.34	61.29 \pm 12.89	0.42	>0.05
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.76 \pm 7.01	24.86 \pm 5.39	2.26	>0.05
LAD($\bar{x} \pm s$, mm)	39.92 \pm 4.44	46.18 \pm 7.15	3.53	<0.05

续表 1 NVAF 与对照组患者的临床特征及心脏超声结果比较

项目	NVAF 组(n=157)	对照组(n=154)	χ^2/t	P
RAD($\bar{x}\pm s$,mm)	42.85±10.17	41.55±10.50	1.11	>0.05
EF($\bar{x}\pm s$)	54.78±11.61	59.58±6.42	9.42	<0.05
≥75 岁[n(%)]	28(17.83)	5(3.24)	17.44	<0.05
性别[男,n(%)]	87(55.41)	82(53.25)	0.15	>0.05
吸烟史[n(%)]	54(34.39)	48(31.17)	0.37	>0.05
饮酒史[n(%)]	31(19.75)	24(15.58)	0.93	>0.05
高血压[n(%)]	92(58.60)	88(57.14)	0.07	>0.05
糖尿病[n(%)]	18(11.46)	22(14.29)	0.55	>0.05
冠心病[n(%)]	39(24.84)	50(32.47)	2.24	>0.05
心肌病[n(%)]	2(1.28)	3(1.95)	0.22	>0.05

2.3 Hardy-Weinberg 平衡、等位基因及基因型频率比较 4 组患者 IL-6-174G/C 基因多态性基因型中未出现 CC 型,GG

型检出率为 99.04%,GC 型的检出率为 0.96%,分布符合 Hardy-Weinberg 平衡;NVAF 组与对照组基因频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.073, P>0.05$);汉族与哈族基因频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.316 P>0.05$),见表 2。4 组患者 IL-6 -572C/G 基因多态性基因型中实验中 CC 型、GC 型、GG 型检出率依次减少,分别为 48.87%、34.41%、16.72%,分布符合 Hardy-Weinberg 平衡;NVAF 组与对照组基因频率比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.018, P<0.05$);汉族与哈族基因频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.008, P>0.05$),见表 3。

2.4 多因素分析 将两组对比差异显著的危险因素进行 Logistic 回归分析,结果显示 IL-6-572C/G 等位基因频率在 NVAF 组与对照组间差异有统计学意义($P<0.05$)。说明 G 等位基因是非瓣膜性房颤的危险因子,与 CC 基因型相比,G 等位基因存在能够增加 NVAF 易感性 1.519 倍(95% CI: 1.087~2.122)。同时高龄、LAD、EF、也与 NVAF 发生显著相关($P<0.05$),见表 4。

表 2 各组患者 IL-6 -174G/C 基因型和等位基因频率分布比较[n(%)]

组别	n	基因型频率			等位基因频率	
		GG	GC	CC	G	C
哈族 NVAF 组	78	78(100.00)	0	0	156(100.00)	0
哈族对照组	79	77(97.47)	2(2.53)	0	156(98.73)	2(1.27)
汉族 NVAF 组	79	79(100.00)	0	0	158(100.00)	0
汉族对照组	75	74(98.67)	1(1.33)	0	149(99.33)	1(0.67)
合计	311	308(99.04)	3(0.96)	0	619(99.52)	3(0.48)

表 3 各组患者 IL-6-572C/G 基因型和等位基因频率分布比较[n(%)]

组别	n	基因型频率			等位基因频率	
		CC	GC	GG	C	G
哈族 NVAF 组	78	35(44.87) ^a	25(32.05)	18(23.08) ^a	95(60.90)	61(39.10)
哈族对照组	79	44(55.70)	25(31.65)	10(12.66)	113(71.52)	45(28.48)
汉族 NVAF 组	79	35(44.30) ^a	28(35.44)	16(20.25) ^a	98(62.03)	60(37.97)
汉族对照组	75	38(50.67)	29(38.67)	8(10.67)	105(70.00)	45(30.00)
合计	311	152(48.87)	107(34.41)	52(16.72)	411(66.08)	211(33.92)

^a: $P<0.05$,与哈族、汉族对照组比较。

表 4 NVAF 患者危险因素多因素非条件 Logistic 回归分析

项目	OR	95%CI	P
≥75 岁	6.468	2.427~17.240	<0.01
LAD(mm)	1.053	1.022~1.085	<0.01
EF	0.946	0.922~0.971	<0.01
G 等位基因频率	1.519	1.087~2.122	<0.05

3 讨论

AF 发病率近几年不断增加,其发生机制探讨也相对多元化,在不断深入研究中,学者们从遗传学角度,以基因多态性为切入点,开始对 AF 的发生机制进一步探讨。IL-6 由 T 细胞及巨噬细胞产生,主要功能是诱导急性期反应蛋白如 CRP、血清

淀粉样蛋白-A 等,IL-6 基因定位于第 7 号染色体短臂 21 区(7p21)内。有研究发现,IL-6 基因启动子区域存在基因变异和基因多态性,这种多态性与 AF 的发生和维持密切相关^[5-8]。同时,基因频率会因为种族、环境和地区不同等位基因的分布频率亦不同^[9-10]。因此,研究基因多态性与 AF 的关系还需进行多种族多民族之间的对照研究。目前国内关于哈族 AF 基因方面研究报道较少,哈族与汉族人具有不同的遗传背景及生活习惯,研究哈族、汉族 AF 的基因多态性的特点将有助于探讨新疆地区哈族、汉族人群基因分布情况是否存在差异性。

目前已有研究表明,IL-6-174G/C 基因多态性与 NVAF 有关,这种基因多态性的存在很可能导致 IL-6 的基因转录和表达水平在个体间有差异,从而影响 IL-6 的生物学水平及其作用,同时指出 C 等位基因可增强 IL-6 的转录^[3]。本研究中发现汉族及哈族人群中 IL-6 -174G/C 位点只有 GG 和 GC 基因



型,未见 CC 型,且基因型及等位基因在病例组和对照组的分布差异无统计学意义($P>0.05$),与国内报道相符^[11],故考虑 IL-6-174G/C 位点的变异与 IL-6 基因表达及 NVAf 的发生、发展没有明确的关系。研究还说明汉族及哈族 IL-6-174G/C 位点基因分布的差异无统计学意义($P>0.05$)。同时,研究还指出汉族及哈族人群中 IL-6-174G/C 基因多态性与欧美人种具有不同的频率分布特征,与日本人群 C 等位基因频率为 0 基本一致^[12-13]。

有报道,IL-6-572C/G 位点 G 等位基因频率在 AF 组分布明显高于对照组,IL-6-572C/G 位点突变的 G 等位基因可能通过基因调控促进 IL-6 的高度表达,使血清 IL-6 水平升高,使机体处于高炎症状态^[4]。本研究发现,汉族及哈族人群中 IL-6-572C/G 位点 CC 型、GC 型、GG 型检出率依次为 48.87%、34.41%、16.72%,NVAf 组与对照组基因频率比较差异有统计学意义($\chi^2=6.018, P<0.05$),Logistic 回归分析示 G 等位基因存在能够增加 NVAf 易感性 1.519 倍(95%CI: 1.087~2.122),G 等位基因是 NVAf 的危险因子。同时,研究还说明汉族及哈族 IL-6-572C/G 位点基因分布差异无统计学意义($P>0.05$)。故 IL-6-572C/G 位点 G 等位基因可能是新疆地区汉族及哈族 AF 发病的遗传易感基因。IL-6 多态位点基因分型检测能在一定程度上预测 AF 发病风险,并可作为 AF 防治提供新途径。

本研究一般资料对比中发现,患者高龄(≥ 75 岁),OR=6.468,95%CI:2.427~17.240($P<0.01$),考虑高龄是发生 AF 的危险因素之一,与国内外研究基本相符合,高龄的患者所导致 NVAf 发生的原因有很多,LAD 逐渐扩大,左心耳流速减慢可能是导致 NVAf 发生率上升的明显原因^[14-15]。本研究结果显示,NVAf 组与对照组相比,LAD 大于对照组 OR=1.053,95%CI:1.022~1.085($P<0.01$),说明了 AF 诱发间质纤维化、肌原纤维丢失、糖原积聚及细胞连接结构紊乱等亚细胞结构改变,导致心房直径增加。同时,NVAf 组 EF 低于对照组 OR=0.946,95%CI:0.922~0.971($P<0.01$)。说明 EF 是防止 AF 发生的保护因素,EF 越高患者越不易发生 AF。AF 时心房肌有效收缩丧失,使舒张期充盈减少及心室收缩功能降低,进一步减少左心室血液充盈及 EF。

综上所述,本研究发现 IL-6-572C/G 位点 G 等位基因是 NVAf 遗传易感性的危险因子,但在汉族及哈族人群中分布差异无统计学意义($P>0.05$);IL-6 基因-174G/C 位点的多态性与 AF 的易感性无关,在汉族及哈族人群中分布差异无统计学意义($P>0.05$),同时高龄(≥ 75 岁)、LAD 是发生 AF 的危险因素。EF 是防止 AF 发生的保护因素,EF 越高患者越不易发生 AF。作者通过分析研究数据得出比较客观的结果,从而为 NVAf 危险因素及易感性的分子生物学机制深入研究提供方向。

参考文献

[1] Chugh SS,Blackshear JL,Shen WK,et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation:clinical implications[J]. J Am Coll Cardiol,2001,37(2):371-378.
[2] Conway DS,Buggins P,Hughes E,et al. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-re-

active protein in atrial fibrillation[J]. Am Heart J,2004,148(3):462-466.

- [3] Terry CF,Loukaci V,Green FR. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation[J]. J Biol Chem,2000,275(24):18138-18144.
[4] 郑金国,高淑萍,葛利军,等. 心房颤动与白细胞介素-6-174G/C、-572C/G、-597G/A 位点基因多态性的关系[J]. 天津医药,2011,39(1):4-6.
[5] 孟已琦,武培松,李晋新,等. 新疆维、汉两民族 GNAS1 基因 T393C 单核苷酸多态性与非瓣膜性心房颤动相关性的研究[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志,2015,29(1):38-41.
[6] Nishimura M,Matsuoka M,Maeda M,et al. Association between interleukin-6 gene polymorphism and human T-cell leukemia virus type I associated myelopathy[J]. Hum Immunol,2002,63(8):696-700.
[7] Zhang Y,Hayes A,Pritchard A,et al. Interleukin-6 promoter polymorphism:risk and pathology of Alzheimer's disease[J]. Neurosci Lett,2004,362(2):99-102.
[8] Estes NA,Halperin JL,Calkins H,et al. ACC/AHA/Physician Consortium 2008 clinical performance measures for adults with nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter[J]. J Am Coll Cardiol,2008,51(9):865-884.
[9] Liang X,Xie H,Zhu PH,et al. Ryanodine receptor-mediated Ca^{2+} events in atrial myocytes of patients with atrial fibrillation[J]. Cardiology,2008,111(2):102-110.
[10] Liang X,Xie H,Zhu PH,et al. Enhanced activity of inositol-1,4,5-Trisphosphate receptors in atrial myocytes of atrial fibrillation patients[J]. Cardiology,2009,114(3):180-191.
[11] 刘佳顺,任澎. IL-6-174G/C 基因多态性与心房颤动的关系[J]. 西部医学,2009,21(6):901-903.
[12] Gaudino M,Andreotti F,Zamparelli R,et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? [J]. Circulation,2003,108 Suppl 1:S195-199.
[13] 李虹,胡兆霆,谭珍妮,等. GNAS1 基因 T393C 单核苷酸多态性与非瓣膜性房颤的相关性[J]. 南方医科大学学报,2013,33(10):1508-1510.
[14] Asinger RW,Koehler J,Pearce LA,et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II. Dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation[SPAF-III] study)[J]. J Am Soc Echocardiogr,1999,12(12):1088-1096.
[15] 徐耕,金国栋,傅国胜,等. 冠心病患者 C 反应蛋白水平及其 1059G/C 基因多态性的研究[J]. 中华心血管病杂志,2003,31(4):274-277.

(收稿日期:2016-09-11 修回日期:2016-11-30)