

# 中国人内皮型一氧化氮合酶基因G894T多态性与原发性高血压关系的Meta分析

王从菊 赵景波 许加亮 向泽林 梁长威 李杰

**【摘要】** 目的 综合评价中国不同地区人群内皮型一氧化氮合酶基因G894T(Glu298Asp)多态性与原发性高血压的关系。方法 以高血压组和对照组基因型和等位基因分布的OR值为统计量,检索相关文献;应用MIX软件对各研究结果进行一致性检验和分析,并进行数据合并,评估发表偏倚的影响。结果 共10篇文献纳入Meta分析,包括1900例原发性高血压患者和1216例对照者,10篇文献中高血压组与对照组(GT+TT)/GG基因型频率和T/G等位基因频率OR值效应量的一致性检验结果均显著( $P=0.013$ ;  $P=0.011$ ),并存在发表偏倚( $P=0.049$ ;  $P=0.038$ )。高血压组与对照组(GT+TT)/GG基因型频率的合并OR值(95%CI)为1.79(1.33~2.42),显著性检验 $Z=3.83$ ,  $P<0.001$ 。高血压组与对照组T/G等位基因频率的合并OR值(95%CI)为1.73(1.32~2.27),显著性检验 $Z=3.92$ ,  $P<0.001$ 。结论 中国人(汉族为主)内皮型一氧化氮合酶基因894G→T多态性与原发性高血压相关。

**【关键词】** 高血压;内皮型一氧化氮合酶;Meta分析

**Meta-analysis on the association of G894T polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene and essential hypertension in Chinese population** WANG Cong-ju, ZHAO Jing-bo, XU Jia-liang, XIANG Ze-lin, LIANG Chang-wei, LI Jie. Department of Epidemiology, School of Public Health, Harbin Medical University, Harbin 150081, China  
Corresponding author: ZHAO Jing-bo, Email: zhaojb168@sina.com

**【Abstract】** Objective To evaluate the relationship between G894T(Glu298Asp) polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase(eNOS) gene and essential hypertension in Chinese population from different regions. Methods Odds ratios (ORs) of G894T genotype and allele distributions in essential hypertension patients against healthy controls were analyzed. All the relevant studies were screened with poor-qualified studies eliminated. Meta-analysis software MIX (Meta-analysis with interactive explanations-version 1.71), was applied for investigating and analyzing heterogeneity among individual studies and summarizing the effects across studies, and the risk of publication bias was evaluated. Results A total of 1900 cases and 1216 controls from 10 studies were included. The heterogeneity between studies was significant ( $P=0.013$ ;  $P=0.011$ ) and there were substantial sources of publication bias ( $P=0.049$ ;  $P=0.038$ ). The pooled OR (with 95%CI) of GT+TT vs. GG genotype was 1.79 (1.33-2.42) ( $Z=3.83$ ,  $P<0.001$ ), and the pooled OR (with 95%CI) of T vs. G allele was 1.73 (1.32-2.27) ( $Z=3.92$ ,  $P<0.001$ ). Conclusion In Chinese population, mainly the Hans ethnic group, 894G→T mutation in the eNOS appeared to be related to essential hypertension.

**【Key words】** Hypertension; Endothelial nitric oxide synthase; Meta-analysis

原发性高血压是一种环境和遗传因素相互作用的多基因病。在众多候选基因中内皮型一氧化氮合酶(eNOS)基因由于其对血压调节的重要作用而备受重视,eNOS基因第7外显子的突变即894位碱基G突变成T(G894T),导致Glu298Asp错义,G894T(Glu298Asp)多态性使一氧化氮生成减少,导致血管

内皮受损、动脉粥样硬化形成、血小板聚集、血管舒缩障碍,从而影响原发性高血压的发生与发展<sup>[1]</sup>。近年来,国内外学者对eNOS基因第7外显子G894T多态性与原发性高血压的关系进行研究。但由于研究设计的差异及研究对象的种族、民族差异和样本量大小不同等因素的影响,使得单个研究间的结果差异较大,Zintzaras等<sup>[2]</sup>对白种人、黑种人、东亚人(日本人)和阿拉伯人的G894T多态性与高血压关系的研究结果进行Meta分析后,得出G894T与高血压不相关的结论,国内许多研究结果也不一致,目前国

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.08.020

基金项目:黑龙江省卫生厅医学科研项目(2005-98)

作者单位:150081 哈尔滨医科大学公共卫生学院流行病学教研室

通信作者:赵景波,Email:zhaojb168@sina.com

内还没有关于G894T多态性与原发性高血压危险性关系的Meta分析,为了系统评价中国人群G894T多态性与原发性高血压危险性的关系,本文对国内人群的研究结果进行Meta分析。

### 资料与方法

1. 研究对象:利用已发表的中国人原发性高血压与eNOS基因G894T多态性关联研究的文献,系统评价原发性高血压患者与正常人间G894T基因型分布有无差异。病例组为原发性高血压患者,对照组为常规体检健康人,观察指标为(GT+TT)/GG基因型频率及T/G等位基因频率的OR值。

2. 资料来源:以主题词和自由词相结合的方式检索中国生物医学文献数据库、中国学术期刊数据库、维普全文数据库和万方全文数据库获取中文文献,并检索Springer、MEDLINE、LWW、PubMed、High wire press获取在英文杂志上发表的研究中国人群的相关英文文献,检索词为“高血压”、“内皮型一氧化氮合酶”、“多态性”和“hypertension”、“endothelial NO synthase gene”、“polymorphism”,末次检索日期为2009年2月21日。

3. 对文献的筛选标准:所有选入的文献必须是病例对照研究,参照Lichtenstein等<sup>[3]</sup>提供的病例对照研究评价标准对文献进行质量评价,排除相同数据二次发表、质量差或信息不全的文献。对各研究的基因型分布进行Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡检验,对照组不符合遗传平衡规律的研究予以删除。最终入选的文献中数据报告应完整或根据报告结果能推算出分析所需的数据。

4. 确定入选文献研究的基因型及其位点的标准:首先明确本研究的目的基因是eNOS基因,位点是第7外显子上的894G/T位点。查找文献获得该基因在GenBank(NCBI)数据库中的序列号,编号为X76307,下载该序列。对入选文献的引物序列与基因序列进行比较,结果表明引物的目的片段包含eNOS基因第7外显子上的894G/T位点。对入选文献研究中检测G894T多态性所使用的内切酶和得到的多态性片段数量进行核对。对检测方法可靠,突变与未突变位点明确的文献纳入研究。

5. 高血压诊断标准:采用1999年WHO标准,即SBP $\geq$ 140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)及或DBP $\geq$ 90 mm Hg或已确诊为高血压正在使用药物治疗者。研究中排除继发性高血压患者。

6. 统计学分析:对各研究的基因型分布进行

H-W遗传平衡检验,对照组不符合遗传平衡规律的研究予以删除。应用Meta分析软件MIX1.7<sup>[4]</sup>,采用Z检验对合并效应量OR值进行显著性检验,采用Q检验对各研究结果进行一致性检验,用I<sup>2</sup>评估异质性大小(I<sup>2</sup>=0~25%:无异质性;I<sup>2</sup>=25%~50%:中度异质性;I<sup>2</sup>=50%~75%:高异质性;I<sup>2</sup>=75%~100%:超高异质性)<sup>[5]</sup>。若I<sup>2</sup><50%,则采用固定效应模型(fixed effect, Mantel-Haenszel),若I<sup>2</sup> $\geq$ 50%,采用随机效应模型(random effects, DerSimonian Laird)进行数据合并,计算合并OR值及95%CI。通过敏感性分析和亚组分析进行异质性分析,以各研究OR值的对数ln OR为横坐标,以标准误(s<sub>e</sub>)的倒数为纵坐标绘制漏斗图,通过观察其对称性结合Egger线性回归结果<sup>[6]</sup>,评估发表偏倚的影响。

### 结 果

1. 纳入的文献:符合要求的病例对照文献共23篇<sup>[7-29]</sup>,其中13个研究被排除<sup>[17-29]</sup>,对照组不符合H-W遗传平衡定律的文献有4篇<sup>[17-20]</sup>,相同数据二次发表的文献有3篇<sup>[21-23]</sup>,所需信息不全的文献有3篇<sup>[24-26]</sup>,与所选用的高血压诊断标准不一致的文献有3篇<sup>[27-29]</sup>,最后纳入研究的文献共10篇<sup>[7-16]</sup>。

纳入的10篇文献均为病例对照研究,研究对象为中国人群,包括汉族、蒙古族和壮族,以汉族人数居多。原发性高血压诊断均符合WHO标准,患者的年龄、性别无特殊限定,以中老年人居多。10篇文献中有3篇文献的病例组包括高血压合并症者<sup>[14-16]</sup>。对照组均为SBP<140 mm Hg及DBP<90 mm Hg,且无心脑血管疾病和其他疾病的健康者。10项研究的基因型分析中,1项研究采用基因芯片技术确定eNOS基因G894T多态性<sup>[13]</sup>,1项研究采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOFMS)技术<sup>[15]</sup>,其余8项研究均采用聚合酶链反应(PCR)及限制性片段长度多态性(RFLP)技术<sup>[7-12,14,16]</sup>。

2. OR值的一致性检验:(GT+TT)/GG基因型频率的OR值Q检验统计量为21.02, P=0.013, I<sup>2</sup>=57.2%;T/G等位基因频率的OR值Q检验统计量为21.28, P=0.011, I<sup>2</sup>=57.7%,各研究存在中度异质性,故采用随机效应模型进行数据合并。

3. 研究对象基因型分析:纳入数据合并的10个研究总计原发性高血压组1900例,健康对照组1216例。高血压组GG、GT、TT三种基因型频率分别为75.47%、22.11%、2.42%,对照组分别为83.22%、

15.79%、0.99%；高血压组和对照组T等位基因频率分别为13.29%和8.88%。(GT+TT)/GG基因型频率合并OR值为1.79(95%CI:1.33~2.42)，显著性检验 $Z=3.83, P<0.001$ 。T/G等位基因频率合并OR值为1.73(95%CI:1.32~2.27)，显著性检验 $Z=3.92, P<0.001$ 。G894T基因型分布和T等位基因分布结果见表1、2。

4. 敏感性分析：

(1) 10篇文献中3篇有高血压合并症，排除这3篇文献后，另外7篇文献[7-13]经Q检验后使用随机效应模型进行数据合并，包括1450例高血压患者和938例对照者，高血压组与对照组(GT+TT)/GG基因型频率合并OR值为1.64(95%CI:1.14~2.36)，显著性检验 $Z=2.64, P=0.008$ ，Q统计量为15.97( $P=0.014$ )， $I^2=62.4%$ 。T/G等位基因频率合并OR值为1.60(95%CI:1.15~2.22)，显著性检验 $Z=2.82, P=0.005$ ，Q统计量为15.62( $P=0.016$ )， $I^2=61.6%$ 。可见排除这3篇文献后另7项研究间仍存在中度异质性(表3、4)。

(2) 10篇文献中有2篇研究对象是蒙古族人群，1篇研究对象是以壮族为主的人群，排除这3篇文献，另7篇文献[8-14]经Q检验使用随机效应模型进行数据合并，包括1500例高血压患者和958例对照者，高血压组与对照组(GT+TT)/GG基因型频率合并OR值为1.56(95%CI:1.12~2.17)，显著性检验 $Z=2.66, P=0.008$ ，Q统计量为13.98( $P=0.030$ )， $I^2=57.1%$ 。T/G等位基因频率合并OR值为1.53(95%CI:1.13~2.05)，显著性检验 $Z=2.79, P=0.005$ ，Q统计量为13.92( $P=0.030$ )， $I^2=56.9%$ 。排除这3篇文献仍存在中度异质性(表3、4)。

(3) 文献[8]中(GT+TT)/GG基因型频率和T/G等位基因频率OR值所占总研究的权重均为 $w=14.00%$ 。排除此文献后，另9篇经Q检验后使用固定效应模型进行数据合并[7、9-16]，包括1353例高血压患者和939例对照者，高血压组与对照组(GT+TT)/GG基因型频率合并OR值为2.00(95%CI:1.62~2.47)，显

著性检验 $Z=6.41, P<0.001$ ，Q统计量为9.35( $P=0.314$ )， $I^2=14.4%$ 。T/G等位基因频率合并OR值为1.92(95%CI:1.58~2.33)，显著性检验 $Z=6.64(P<0.001)$ ，Q统计量为8.26( $P=0.409$ )， $I^2=3.1%$ 。排除这篇文献后合并OR值(95%CI)增高，并且这9篇文献有较好的一致性(表3、4)。

5. 亚组分析：G894T基因多态性与高血压关系的亚组分析显示，除高血压合并胰岛素血症组的T/G等位基因分布在高血压组和对照组间差异无统

表1 中国原发性高血压患者G894T基因型分布

地区	病例组				对照组				OR值(95%CI) (GT+TT)/GG
	GG	GT	TT	$\chi^2$ 值	GG	GT	TT	$\chi^2$ 值	
内蒙古 <sup>[7]</sup>	70	27	3	0.04	44	5	1	2.69	3.14(1.21~8.16)
大连 <sup>8]</sup>	468	74	5	1.15	233	40	4	2.13	0.89(0.60~1.33)
山东 <sup>[9]</sup>	103	39	8	2.60	119	29	2	0.02	1.75(1.04~2.96)
北京 <sup>[10]</sup>	226	81	3	2.14	126	24	1	0.02	1.87(1.14~3.08)
湖北 <sup>[11]</sup>	54	44	5	1.12	55	19	0	1.61	2.63(1.37~5.03)
山东 <sup>[12]</sup>	83	29	4	0.53	114	20	2	1.01	2.06(1.12~3.79)
广东 <sup>[13]</sup>	108	11	5	22.69	85	14	1	0.24	0.84(0.39~1.79)
广东 <sup>[14]</sup>	103	40	7	1.40	56	13	1	0.06	1.83(0.93~3.60)
内蒙古 <sup>[15]</sup>	138	32	4	1.61	105	7	0	0.12	3.91(1.68~9.14)
广西 <sup>[16]</sup>	81	43	2	1.96	75	21	0	1.45	1.98(1.08~3.64)

注： $\chi^2$ 、 $\chi^2$ 分别为病例组、对照组基因型分布H-W遗传平衡 $\chi^2$ 检验， $P>0.05$

表2 中国原发性高血压患者G894T等位基因分布

地区	T等位基因频率(%)						OR值(95%CI)
	高血压组			正常组			
	例数	T	频率(%)	例数	T	频率(%)	
内蒙古 <sup>[7]</sup>	200	33	16.50	100	7	7.00	2.63(1.12~6.17)
大连 <sup>8]</sup>	1094	84	7.68	554	48	8.66	0.88(0.61~1.27)
山东 <sup>[9]</sup>	300	55	18.33	300	33	11.00	1.82(1.14~2.89)
北京 <sup>[10]</sup>	620	87	14.03	302	26	8.61	1.73(1.09~2.75)
湖北 <sup>[11]</sup>	206	54	26.21	148	19	12.84	2.41(1.36~4.28)
山东 <sup>[12]</sup>	232	37	15.95	272	24	8.82	1.96(1.13~3.39)
广东 <sup>[13]</sup>	248	20	8.06	200	16	8.00	1.01(0.51~2.00)
广东 <sup>[14]</sup>	300	48	16.00	140	15	10.71	1.59(0.86~2.95)
内蒙古 <sup>[15]</sup>	348	40	11.49	224	7	3.13	4.03(1.77~9.16)
广西 <sup>[16]</sup>	252	47	18.65	192	21	10.94	1.87(1.07~3.25)
合计	3800	505	13.29	2432	216	8.88	1.73(1.32~2.27)

表3 10篇及排除不同特征文献的研究结果(GT+TT)/GG

文献	Q统计量	P值	I <sup>2</sup> (%)	模型	Z值	P值	OR值(95%CI)
所有研究 <sup>7-16]</sup>	21.02	0.013	57.2	随机	3.83	<0.001	1.79(1.33~2.42)
排除合并症 <sup>[7-13]</sup>	15.97	0.014	62.4	随机	2.64	0.008	1.64(1.14~2.36)
排除少数民族 <sup>[8-14]</sup>	13.98	0.030	57.1	随机	2.66	0.008	1.56(1.12~2.17)
排除最大权重 <sup>7,9-16]</sup>	9.35	0.314	14.4	固定	6.41	<0.001	2.00(1.62~2.47)

表4 10篇及排除不同特征文献的研究结果T/G

文献	Q统计量	P值	I <sup>2</sup> (%)	模型	Z值	P值	OR值(95%CI)
所有研究 <sup>7-16]</sup>	21.28	0.011	57.7	随机	3.92	<0.001	1.73(1.32~2.27)
排除合并症 <sup>[7-13]</sup>	15.62	0.016	61.6	随机	2.82	0.005	1.60(1.15~2.22)
排除少数民族 <sup>[8-14]</sup>	13.92	0.030	56.9	随机	2.79	0.005	1.53(1.13~2.05)
排除最大权重 <sup>7,9-16]</sup>	8.26	0.409	3.1	固定	6.64	<0.001	1.92(1.58~2.33)

计学意义外( $P>0.05$ ),其他均有统计学意义( $P<0.05$ );高血压患者有无合并症的 4 个亚组间(GT+TT)/GG 基因型和 T/G 等位基因分布的差异有统计学意义( $P<0.01$ );汉族和少数民族高血压患者(GT+TT)/GG 基因型和 T/G 等位基因分布的差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表 5)。

6. 偏倚评估:四组研究中,纳入研究的 10 篇文献存在发表偏倚,漏斗图不对称,而高血压排除合并症影响的 7 篇文献研究,排除蒙古族和壮族人群的 7 篇文献研究和排除最大权重文献的 9 篇文献研究均未见显著偏倚,Egger 线性回归结果见表 6。用 trim and fill 方法调整后<sup>[30]</sup>,文献[7-16]中,(GT+TT)/GG 基因型频率研究和 T/G 等位基因频率研究中分别只需要添加 3 篇和 2 篇文献研究就可以使漏斗图对称,调整后的合并 OR 值(95%CI)见表 6。

### 讨 论

目前国内外开展了很多关于 eNOS G894T 基因突变诱发原发性高血压机制的研究。在目前发现的多态性中,只有第 7 外显子的单核苷酸多态性(G894T)引起氨基酸替换即氨基酸残基 298 位谷氨酸被天冬氨酸取代(Glu298Asp)。有研究表明 eNOS G984T 基因突变与冠状动脉痉挛有关<sup>[31-33]</sup>;也

有研究显示<sup>[34]</sup>,带有 894T(298Asp)的 eNOS 基因转染细胞后可分裂成 100 kDa 和 35 kDa 的两个片段,生成结构不同的蛋白,影响 eNOS 的功能导致 eNOS 合成减少或下降,NO 减少,冠状动脉紧张性升高诱发冠状动脉痉挛。这些研究表明,eNOS 的 G894T 多态性可能影响血管内皮功能,使外周血管阻力增加,导致原发性高血压。本研究通过 Meta 分析对中国人群的 10 个研究结果进行合并,发现 894G->T 能显著增加原发性高血压的发病危险。

该 Meta 分析得出阳性的研究结果。被纳入的 10 项研究中高血压组(GT+TT)/GG 基因型频率和 T/G 等位基因频率均显著高于对照组,合并 OR 值分别为 1.79、1.73,均有统计学意义。研究结果表明中国人(汉族为主)894G->T 与原发性高血压的危险性增加有关,这与国内大多数研究结果一致。由于本研究中纳入的少数民族研究的文献较少,关于 eNOS G894T 多态性是否与一些少数民族高血压有关联还有待于进一步证实。我国高血压发病率呈逐年上升趋势,由于纳入 Meta 分析的文献质量标准要求和存在阴性结果未发表的文章,使得能使用的文献较少并且纳入的各研究的样本也较少,高血压是否与 eNOS 基因 894G->T 有关,尚需大样本的前瞻性研究证实。

表 5 G894T 基因多态性与高血压关系的亚组分析

组 别	(GT+TT)/总基因型		T/(T+G)		OR 值(95%CI)	
	高血压组	对照组	高血压组	对照组	(GT+TT)/GG	T/G
高血压无合并症	393/1683	162/983	411/3366	173/1876	1.54(1.26 ~ 1.89)	1.37(1.14 ~ 1.65)
高血压合并冠心病	26/66	21/96	27/132	21/192	2.32(1.16 ~ 4.63)	2.09(1.13 ~ 3.89)
高血压合并卒中	17/70	7/112	19/140	7/224	4.81(1.88 ~ 12.32)	4.87(1.99 ~ 11.91)
高血压合并糖尿病	30/81	14/70	29/162	15/140	2.35(1.12 ~ 4.93)	1.82(0.93 ~ 3.55)
汉族	355/1500	170/958	385/3000	181/1916	1.44(1.17 ~ 1.76)	1.41(1.17 ~ 1.70)
少数民族	111/400	34/258	120/800	35/516	2.53(1.66 ~ 3.86)	2.43(1.64 ~ 3.60)

表 6 Egger 线性回归的偏倚评估和 trim and fill 方法调整结果

文 献	Egger 线性回归				trim and fill 方法			
	截距		OR 值(90%CI)		P 值		调整后的 OR 值(95%CI)	
	(GT+TT)/GG	T/G	(GT+TT)/GG	T/G	(GT+TT)/GG	T/G	(GT+TT)/GG	T/G
所有研究 <sup>[7-16]</sup>	3.80	4.00	0.75 ~ 6.84	1.00 ~ 7.00	0.049	0.038	1.51(1.13 ~ 2.03)	1.57(1.19 ~ 2.06)
排除合并症 <sup>[7-13]</sup>	3.20	3.46	-1.40 ~ 7.79	-1.19 ~ 8.11	0.220	0.194	1.64(1.14 ~ 2.36)	1.60(1.16 ~ 2.22)
排除少数民族 <sup>[4-14]</sup>	2.94	3.33	-2.66 ~ 8.54	-2.44 ~ 9.10	0.338	0.297	1.50(1.22 ~ 1.85)	1.53(1.13 ~ 2.05)
排除最大权重 <sup>[7,9-16]</sup>	1.52	1.68	-2.12 ~ 5.16	-1.60 ~ 4.95	0.455	0.364	2.00(1.62 ~ 2.47)	1.92(1.58 ~ 2.33)

### 参 考 文 献

[1] Veldman BA, Spiering W, Doevendans PA, et al. The Glu298Asp polymorphism of the NOS3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide. *J Hypertens*, 2002, 20: 2023-2027.

[2] Zintzaras E, Kitsios G, Stefanidis I. Endothelial nitric synthase

gene polymorphisms and hypertension: a Meta-analysis. *Hypertension*, 2006, 48: 700-710.

[3] Lichtenstein MJ, Mulrow CD, Elwood PC. Guidelines for reading case-control studies. *J Chron Dis*, 1987, 40: 893-903.

[4] Bax L, Yu LM, Ikeda N, et al. MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. Version 1.7. 2008.

- [5] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 2003, 327: 557-560.
- [6] Egger M, Davey SG, Schneider M, et al. Bias in Meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 1997, 315 (9): 629-634.
- [7] 王丛, 孙刚, 闫旭龙, 等. 蒙古族原发性高血压患者 a-adducin 基因和内皮型一氧化氮合酶基因多态性研究. *临床心血管杂志*, 2007, 23(7): 525-527.
- [8] 王琳, 陈丹, 薛雨, 等. 内皮型一氧化氮合酶基因 Glu298Asp 多态性与原发性高血压的关系. *国际遗传学杂志*, 2006, 29(5): 336-340.
- [9] 晁银霞. 内皮型一氧化氮合酶基因多态性与原发性高血压及其合并症的关系. 济南: 山东大学, 2006.
- [10] 李东宝, 华琦, 皮林. 内皮型一氧化氮合酶基因 G894T 多态性与血压变化的关系. *首都医科大学学报*, 2005, 26(4): 454-456
- [11] 刘海珍, 哈黛文. 内皮型一氧化氮合酶基因 894G→T 多态性与原发性高血压的关系研究. *中国循环杂志*, 2002, 17(5): 361-363.
- [12] 贾崇奇, 赵仲堂, 王立华, 等. 一氧化氮合酶基因 G894T 变异与高血压关系的研究. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(1): 36-39.
- [13] 梁茜, 杨希立, 杨光, 等. 血管紧张素转换酶和内皮型一氧化氮合酶基因多态性与高血压的相关性. *临床和实验医学杂志*, 2006, 5(7): 861-862.
- [14] 赵芙, 冯少娴, 李广谦, 等. 原发性高血压内皮型一氧化氮合酶基因 eNOS G894T 变异与高胰岛素血症的关系. *临床心血管杂志*, 2006, 22(7): 413-416.
- [15] 赵世刚, 胡日乐, 牛广明, 等. 内皮型一氧化氮合酶基因 G894T 多态性与蒙古族原发性高血压合并脑卒中的关系. *中国脑血管病杂志*, 2008, 5(4): 167-171.
- [16] 陈武. 中国广西人群内皮型一氧化氮合酶(eNOS)基因多态性与原发性高血压继发冠心病的相关性研究. 南宁: 广西医科大学, 2003.
- [17] 谭建聪, 祝之明, 祝善俊, 等. 重庆市部分高血压患者一氧化氮合酶基因 G894T 多态性与相关危险因素的研究. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(2): 158-161.
- [18] 张丽萍, 汪师贞, 赵学信, 等. 内皮型一氧化氮合酶基因 G894T 多态性与新疆维吾尔族原发性高血压的关联研究. *中华心血管病杂志*, 2006, 34(5): 403-406.
- [19] 马厚勋, 谢正祥, 牛永红, 等. 内皮源一氧化氮合酶基因单核苷酸多态性与高血压病的关联研究. *中华老年心脑血管病杂志*, 2005, 7(4): 239-241.
- [20] Niu WQ, Qi Y, Zhang LT, et al. Endothelial nitric oxide synthase genetic variation and essential hypertension risk in Han Chinese: the Fangshan study. *J Hum Hypertens*, 2009, 23(2): 136-139.
- [21] 李东宝, 华琦, 皮林. 内皮型一氧化氮合酶基因 G894T 和 G 蛋白  $\beta 3$  亚单位基因 C825T 多态性对高血压的协同作用. *首都医科大学学报*, 2006, 27(4): 480-484.
- [22] 谭建聪, 祝之明, 祝善俊, 等. 高血压患者 G 蛋白  $\beta 3$  基因 C825T 和 eNOS 基因 G894T 多态性研究. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(3): 173-176.
- [23] 梁茜, 杨希立, 杨光, 等. 血管紧张素原和内皮型一氧化氮合酶基因多态性与高血压的相关性. *右江民族医学院学报*, 2006, 28(3): 341-343.
- [24] Tang ZZ, Li JY, Yang JH, et al. Relationship of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with blood pressure, lipid profile and blood glucose level. *Frontiers of Medicine in China*, 2008, 2(2): 178-181.
- [25] 徐新娟, 汪师贞, 林仁勇, 等. 新疆哈萨克族人群内皮型一氧化氮合酶基因与醛固酮合成酶基因协同作用与原发性高血压的关联性. *中国临床康复*, 2006, 10(20): 13-15.
- [26] 党洪胜, 陈武. 原发性高血压继发冠状动脉性心脏病患者血浆内皮型一氧化氮合酶基因多态性: 与性别、年龄及家族史的相关性. *中国临床康复*, 2006, 10(8): 4-7.
- [27] Zhao Q, Su SY, Chen SF, et al. Association study of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with essential hypertension in northern Han Chinese. *Chin Med J*, 2006, 119(13): 1065-1071.
- [28] 徐新娟, 汪师贞, 林仁勇, 等. 新疆哈萨克族高血压患者内皮型一氧化氮合酶基因 G894T 多态性研究. *高血压杂志*, 2004, 12(2): 131-134.
- [29] Zhan YY, Di Q, Chen YL, et al. Association of Glu298Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene with essential hypertension in elderly people. *J Nanjing Medical University*, 2003, 17(1): 30-34.
- [30] Duval S, Tweedie R. A non-parametric 'trim and fill' method of assessing publication bias in meta-analysis. *J Am Stat Assoc*, 2000, 95: 89-98.
- [31] Naber CK, Baumgart D, Altmann C, et al. eNOS 894T allele and coronary blood flow at rest and during adenosine-induced hyperemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281: H1908-1912.
- [32] 孙喜琢, 曾定尹, 周旭晨, 等. 冠状动脉痉挛与内皮型一氧化氮合酶基因 G894T 突变关系的研究. *中国循环杂志*, 2001, 16: 354-356.
- [33] Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, et al. A missense Glu298Asp variant in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese. *Hum Genet*, 1998, 103: 65-69.
- [34] Tesaro M, Thompson WC, Rogliani P, et al. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary diseases: cleavage of proteins with aspartate vs. glutamate at position 298. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(6): 2832-2835.

(收稿日期: 2009-02-26)

(本文编辑: 张林东)