

口服避孕药及血管紧张素转化酶基因多态性与女性脑卒中发病风险的关系

李慧乔 李瑛 王春 孙涛 孙志明 周健 巴磊 黄志征

【摘要】 目的 评价口服避孕药(OC)暴露和血管紧张素转化酶(ACE)基因多态性及其联合作用对女性脑卒中发病风险的影响。方法 在前瞻性队列研究的基础上采用病例对照研究的方法,按照年龄(± 3 岁)和地区为每例女性脑卒中匹配一名同医院同期住院对照和一名邻里健康对照。采用普通PCR(ACE I/D)和实时荧光定量PCR(TagMan)(A-240T)方法进行基因型检测。结果 (1)妇女患脑卒中的风险随OC累积使用时间的增加而增加($P < 0.0001$);(2)I/D位点的ID/DD基因型显著增加出血型脑卒中发病风险;(3)OC和ACE基因的联合作用增加出血型脑卒中的风险;(4)多因素logistic回归分析发现,OC和ID/DD基因型是出血型脑卒中的重要危险因素。结论 OC和ACE基因遗传易感性及其联合作用可能升高出血型脑卒中的发病风险。

【关键词】 脑卒中;口服避孕药;血管紧张素转化酶;基因多态性

Study on the association of oral contraceptives, angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and risk of stroke in women Li Hui-qiao¹, Li Ying^{1,2}, Wang Chun³, Sun Tao⁴, Sun Zhi-ming², Zhou Jian², Ba Lei², Huang Zhi-zheng¹. 1 Department of Epidemiology and Biostatistics, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 2 NPFPC Contraceptives Adverse Reaction Monitoring Center, Jiangsu Institute of Planned Parenthood Research; 3 Department of Occupational Medicine and Environmental Toxicology, Nantong University; 4 Xuzhou Entry-Exit Inspection and Quarantine Bureau of the People's Republic of China

Corresponding author: Li Ying, Email: liying2008@jsoil.com.cn

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 30972542 and 30571606) and the National Science and Technology Support Projects for the "Eleventh Five-Year Plan" of China (No. 2006BAI15B07).

【Abstract】 Objective To evaluate the associations of oral contraceptives (OC) exposure, angiotensin-converting enzyme(ACE) gene polymorphism and their joint actions with the risk of stroke in Chinese women. **Methods** A case-control study, based on a set cohort, was carried out. Incident cases of stroke identified between July 1 1997 and June 30 2009 were enrolled. One hospital control and healthy community control were matched on region and age (± 3 years). A total of 453 women with stroke and 919 controls were recruited. I/D genopolymorphism was detected by polymerase chain reaction (PCR) and amplification fragment length polymorphism (AFLP), A-240T polymorphism were detected by TagMan. **Results** (1) The risk of stroke gradually increased with the cumulative time of OC being used in women ($P < 0.0001$). Compared with non-users, the risk of stroke significantly increased among those with cumulative time of using OC longer than 20 years (adjusted OR was 2.07, with 95% CI as 1.30-3.29). (2) ID/DD genotype of I/D locus indicated significantly an increased risk of hemorrhagic stroke (adjusted OR, 2.37; 95% CI, 1.46-3.84). (3) Women with ID/DD genotype of I/D locus or with TA/TT genotype of A-240T locus and using OC could significantly increase the risk of hemorrhagic stroke (adjusted OR was 4.59; with 95% CI as 2.21-9.51 and OR was 2.50; with 95% CI as 1.42-4.38). (4) Data from multivariate analyses showed that both OC and ID/DD genotypes were important risk factors for hemorrhagic stroke. **Conclusion** ID/DD and TA/TT genotypes of ACE gene, OC and their joint action might increase the risk of stroke, especially on hemorrhagic stroke in Chinese women.

【Key words】 Stroke; Oral contraceptives; Angiotensin-converting enzyme; Gene polymorphisms

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.01.005

基金项目:国家自然科学基金(30972542,30571606);“十一五”国家科技支撑计划(2006BAI15B07)

作者单位:210029 南京医科大学公共卫生学院流行病和卫生统计学系(李慧乔、李瑛、黄志征);江苏省计划生育科学技术研究所 国家人口计生委避孕药具不良反应监测中心(李瑛、孙志明、周健、巴磊);南通大学公共卫生学院职业医学与环境毒理教研室(王春);徐州出入境检验检疫局(孙涛)

通信作者:李瑛, Email: liying2008@jsoil.com.cn

口服避孕药(OC)已在世界范围内广泛使用,但其安全性成为关注的问题。20世纪90年代WHO通过全球21个中心的病例和对照研究发现,OC可以显著增加脑卒中的发病风险^[1]。脑卒中是一种由环境因素和遗传因素共同作用的复杂性疾病,许多动物实验和人群试验显示其遗传易感性的存在,多项研究发现一些候选基因的突变位点与脑卒中发病风险有关^[2,3]。其中肾素-血管紧张素系统的血管紧张素转化酶(ACE)由于对血管紧张素、缓激肽以及淀粉样蛋白 β 代谢的影响,普遍认为其多态性具有重要的临床意义,可能是高血压、心肌梗死和脑卒中遗传易感性的分子基础。本次研究通过前瞻收集监测区女性脑卒中病例进行病例对照分析,探讨OC和ACE基因多态性及其联合作用对女性脑卒中发病风险的影响。

对象与方法

1. 研究对象:本课题于1997年7月至2009年6月在江苏省太仓、如东两个我国最早使用OC的地区,建立女性避孕药和宫内节育器(IUD)使用者队列^[4],即对1932年7月1日后出生的连续使用甾体激素类OC和针或皮下埋植剂>3个月的已婚妇女为观察队列(42 144例),同期连续使用IUD>3个月,从未使用过甾体激素类避孕药或连续使用甾体避孕药、针或皮下埋植剂<3个月的已婚妇女为对照队列(70 427例),采用由医疗卫生和人口计划生育部门联合建立的县、乡、村三级女性心血管疾病监测系统,连续收集观察队列和对照队列中经CT和/或MRI明确诊断的453例女性脑卒中新发病例(蛛网膜下腔出血、脑内出血为出血型脑卒中,颅外动脉闭塞性脑梗塞、脑血栓形成引起的脑梗塞、栓塞性脑梗塞为梗塞型脑卒中)。根据病例的年龄(± 3 岁)和地区等分布特征,选取与病例同一医院的其他疾病患者为医院对照、同一居住地的相邻人群中的正常人为邻里健康对照,要求所选取的对象未患有脑卒中及其他心脑血管疾病。经江苏省计划生育研究所伦理委员会批准,每例研究对象均签署知情同意书。

2. 研究方法:调查采用1:2病例对照方法。由经过培训合格的调查员以问卷调查的形式面访,调查内容主要包括一般情况、生育史、避孕史(OC使用情况)、个人疾病史、家族遗传史和主要危险因素暴露史,同时测量血压、身高和体重,并采集清晨空腹静脉血。根据Korotkoff音确定收缩压和舒张压,每名研究对象测量2次,每次间隔1~2 min。采用传

统的酚-氯仿法提取基因组DNA,ACE I/D位点检测使用普通PCR方法,ACE A-240T位点采用实时荧光定量PCR(TagMan)方法检测。随机抽取10%的样本进行重复实验,并且结果100%符合。

3. 相关定义: BMI ≥ 24 kg/m²为超重^[5]。1周内应用酶法测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),应用免疫透射比浊法测定载脂蛋白A1(Apo A1)、Apo B和Lp(a);凡符合以下任一项即诊断为血脂异常:成年人空腹血清①TC ≥ 6.0 mmol/L;②TG ≥ 2.20 mmol/L;③Apo B ≥ 1.1 g/L;④Lp(a) ≥ 300 g/L^[6]。脑卒中病例组和对照组OC累积使用时间,由当地计划生育部门提供的避孕药发放记录和服药者本人提供的信息确定。OC累积使用时间<3个月为非OC使用者, ≥ 3 个月为OC使用者。

4. 统计学分析:使用EpiInfo 6.04软件建立数据库。计量资料使用非配对 t 检验,计数资料使用 χ^2 检验。使用多因素logistic回归对年龄、地区、BMI、高血压和血脂异常进行调整,计算OR值及其95%CI,应用SAS 9.1.3软件进行统计分析。

结 果

1. 基本特征:共收集女性脑卒中453例,包括出血型脑卒中165例(36.42%),梗塞型脑卒中285例(62.91%),未分型3例(0.66%);医院对照和邻里健康对照共919例。脑卒中病例组与对照组在地区、年龄、文化水平、职业、吸烟和饮酒等分布上差异无统计学意义,两组年龄均值分别为(58.08 \pm 8.72)和(58.25 \pm 8.86)岁。出血型脑卒中OC使用者占53.94%,高于对照组(41.83%),差异有统计学意义(表1)。

2. OC累积使用时间与脑卒中发病风险的关联分析:调整年龄、地区、BMI、高血压和血脂异常后,OC使用者发生出血型和梗塞型脑卒中的风险分别是非OC使用者的1.83倍(OR=1.83,95%CI:1.25~2.66)和1.09倍(OR=1.09,95%CI:0.80~1.49)。数据显示,脑卒中的发病风险随OC累积服用时间的延长而增加,出血型脑卒中尤为明显,OC累积服用<5年时,脑卒中的OR值为0.82(95%CI:0.54~1.26),OC累积服用 ≥ 20 年时OR值为2.07(95%CI:1.30~3.29),趋势检验 $P < 0.0001$ (表2)。

3. ACE基因多态性与脑卒中发病风险的关联分析:ACE I/D位点和A-240T位点分型成功率分别为98.5%和99.7%。两个位点基因型(I/D,A-240T)在

表 1 研究对象基本特征

变 量	对照组		病例组合计 ^a		出血型脑卒中		梗塞型脑卒中	
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)
地区								
如东	291	31.66	143	31.57	75	45.45	67	23.51
太仓	628	68.34	310	68.43	90	54.55	218	76.49
			$\chi^2=0.0013$	$P=0.971$	$\chi^2=11.89$	$P=0.001$	$\chi^2=6.9262$	$P=0.009$
年龄(岁) ^b								
<55	317	34.49	153	33.77	83	50.30	69	24.21
≥55	602	65.51	300	66.23	82	49.70	216	75.79
			$\chi^2=0.0697$	$P=0.792$	$\chi^2=15.01$	$P=0.0001$	$\chi^2=10.56$	$P=0.001$
文化水平								
小学及以下	744	81.58	377	84.34	129	78.66	245	87.50
初中及以上	168	18.42	70	15.66	35	21.34	35	12.50
			$\chi^2=1.5831$	$P=0.208$	$\chi^2=0.7745$	$P=0.379$	$\chi^2=5.3154$	$P=0.021$
职业								
农民	606	66.67	299	66.89	104	63.80	192	68.33
非农民	303	33.33	148	33.11	59	36.20	89	31.67
			$\chi^2=0.0068$	$P=0.935$	$\chi^2=0.5065$	$P=0.477$	$\chi^2=0.2680$	$P=0.605$
BMI(kg/m ²) ^c								
<24	552	60.46	250	56.05	105	64.42	142	50.71
≥24	361	39.54	196	43.95	58	35.58	138	49.29
			$\chi^2=2.4051$	$P=0.121$	$\chi^2=0.9109$	$P=0.340$	$\chi^2=8.3645$	$P=0.004$
吸烟								
无	885	96.41	432	96.21	157	95.15	272	96.80
有	33	3.59	17	3.79	8	4.85	9	3.20
			$\chi^2=0.0314$	$P=0.860$	$\chi^2=0.6035$	$P=0.437$	$\chi^2=0.0978$	$P=0.755$
饮酒								
无	832	90.63	415	92.22	149	90.30	263	93.26
有	86	9.37	35	7.78	16	9.70	19	6.74
			$\chi^2=0.9473$	$P=0.330$	$\chi^2=0.0177$	$P=0.894$	$\chi^2=1.8697$	$P=0.172$
OC使用								
无	534	58.17	231	51.22	76	46.06	155	54.77
有	384	41.83	220	48.78	89	53.94	128	45.23
			$\chi^2=5.9258$	$P=0.015$	$\chi^2=8.3369$	$P=0.004$	$\chi^2=1.0222$	$P=0.312$
脑卒中家族史								
无	791	86.26	334	74.06	117	70.91	214	75.62
有	126	13.74	117	25.94	48	29.09	69	24.38
			$\chi^2=30.81$	$P<0.0001$	$\chi^2=24.42$	$P<0.0001$	$\chi^2=17.99$	$P<0.0001$
高血压								
无	558	60.72	51	11.26	27	16.36	24	8.42
有	361	39.28	402	88.74	138	83.64	261	91.58
			$\chi^2=300.70$	$P<0.0001$	$\chi^2=110.78$	$P<0.0001$	$\chi^2=238.25$	$P<0.0001$
血脂异常								
无	412	45.78	144	32.58	63	39.62	80	28.57
有	488	54.22	298	67.42	96	60.38	200	71.43
			$\chi^2=21.28$	$P<0.0001$	$\chi^2=2.0697$	$P=0.150$	$\chi^2=26.01$	$P<0.0001$

注：^a 对照组年龄均值(58.08±8.72)岁，脑卒中组(58.25±8.86)岁，其中出血型(54.55±9.54)岁，梗塞型(60.33±7.68)岁；^b 对照组BMI均值(23.32±3.23)kg/m²，脑卒中组(23.91±3.78)kg/m²，其中出血型(23.42±3.87)kg/m²，梗塞型(24.24±3.70)kg/m²；^c 病例组合计包括出血型脑卒中(165例)、梗塞型脑卒中(285例)和未分型脑卒中(3例)

对照组人群的分布符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P=0.361, P=0.285$)。两位点等位基因在病例组和对照组的分布差异无统计学意义 ($P=0.056, P=0.092$)。与 II 基因型相比,携带 ID/DD 基因型增加

出血型脑卒中危险性 1.37 倍 ($OR=2.37, 95\% CI: 1.46 \sim 3.84$), 增加梗塞型脑卒中 0.94 倍 ($OR=1.94, 95\% CI: 1.36 \sim 2.76$)。-240T 位点 TA/TT 基因型使脑卒中发病风险略有增加 ($OR=1.46, 95\% CI: 1.11 \sim$

表 2 OC 及累积使用时间与脑卒中发病风险的关联分析

OC 使用	对照组 ^a	病例组合计 ^a	OR 值(95%CI) ^b	出血型 ^a	OR 值(95%CI) ^b	梗塞型 ^a	OR 值(95%CI) ^b
未使用	534(58.17)	231(51.22)	1.00	76(46.06)	1.00	155(54.77)	1.00
累积使用时间(年)							
<5	141(15.36)	45(9.98)	0.82(0.54 ~ 1.26)	19(11.52)	1.12(0.62 ~ 2.03)	26(9.19)	0.68(0.41 ~ 1.13)
5 ~	58(6.32)	34(7.54)	1.17(0.70 ~ 1.95)	14(8.48)	1.43(0.71 ~ 2.88)	18(6.36)	0.97(0.51 ~ 1.82)
10 ~	47(5.12)	30(6.65)	1.61(0.92 ~ 2.85)	12(7.27)	2.60(1.22 ~ 5.54)	18(6.36)	1.29(0.66 ~ 2.52)
15 ~	74(8.06)	54(11.97)	1.47(0.94 ~ 2.30)	25(15.15)	2.29(1.26 ~ 4.15)	28(9.89)	1.15(0.67 ~ 1.97)
20 ~	64(6.97)	57(12.64)	2.07(1.30 ~ 3.29)	19(11.52)	2.89(1.51 ~ 5.56)	38(13.43)	1.95(1.14 ~ 3.31)
合计	384(41.83)	220(48.78)	1.31(1.01 ~ 1.71)	89(53.94)	1.83(1.25 ~ 2.66)	128(45.23)	1.09(0.80 ~ 1.49)
趋势性检验			$P < 0.0001$		$P < 0.0001$		$P = 0.0014$

注：^a括号外数据为例数，括号内数据为构成比(%)；^b调整年龄、地区、BMI、高血压和血脂异常

表 3 ACE 基因多态性与脑卒中发病风险的关联分析

基因型	对照组 ^a	病例组合计 ^a	OR 值(95%CI) ^b	出血型 ^a	OR 值(95%CI) ^b	梗塞型 ^a	OR 值(95%CI) ^b
I/D							
II	269(29.92)	98(21.63)	1.00	25(15.15)	1.00	72(25.26)	1.00
ID/DD	630(70.07)	355(78.36)	1.94(1.43 ~ 2.65)	140(84.85)	2.37(1.46 ~ 3.84)	213(74.74)	1.94(1.36 ~ 2.76)
D 等位基因	46.00 ^c	49.89 ^c	$P = 0.056^d$				
A-240T							
AA	375(40.89)	158(35.03)	1.00	56(34.15)	1.00	101(35.56)	1.00
TA/TT	542(59.11)	293(64.97)	1.46(1.11 ~ 1.91)	108(65.85)	1.33(0.91 ~ 1.96)	183(64.43)	1.64(1.18 ~ 2.26)
T 等位基因	36.70 ^c	40.02 ^c	$P = 0.092^d$				

注：^a同表 2；^c等位基因分布频率(%)；^d对两组等位基因频率进行 χ^2 检验所得概率

1.91), 见表 3。

4. OC 和 ACE 基因的联合作用与脑卒中发病风险的关联分析: 与未服用 OC 且不携带 D 等位基因的妇女相比, 服用 OC 同时携带 I/D 位点 D 等位基因的妇女发生出血型脑卒中的风险增加 3.59 倍 ($OR = 4.59, 95\%CI: 2.21 \sim 9.51$), 而同时携带 A-240T 位点 T 等位基因发病风险增加 1.50 倍 ($OR = 2.50, 95\%CI: 1.42 \sim 4.38$), 见表 4。

5. 多因素 logistic 回归分析: 在 logistic 回归分析中, 以是否发生脑卒中为应变量, 采用逐步回归法, 自变量以入选概率为 0.05, 排除概率为 0.10 建立模型。分析结果显示: 高血压、血脂异常、OC 和 ID/DD

基因型是脑卒中的危险因素, 其中高血压 $OR = 12.96 (95\%CI: 9.26 \sim 18.15)$ 。但 OC 只增加出血型脑卒中的发病风险, 血脂异常只与梗塞型脑卒中有关, 而 ID/DD 基因型对出血型脑卒中的影响更显著 ($OR = 2.90, 95\%CI: 1.81 \sim 4.65$), 见表 5。

讨 论

本研究结果显示 OC 增加女性出血型脑卒中的发病风险, 并随着 OC 累积服用时间的增加, 脑卒中发病风险也显著增加。许多研究也有类似的结果, 本课题组 1997—2000 年队列随访研究显示, 与 IUD 队列相比, OC 队列发生出血型脑卒中的风险显著增

表 4 OC 与 ACE 基因多态性的联合作用对脑卒中发病风险的关联分析

基因型及 OC 使用	基因型	对照组 ^a	病例组合计 ^a	OR 值(95%CI) ^b	出血型 ^a	OR 值(95%CI) ^b	梗塞型 ^a	OR 值(95%CI) ^b
I/D								
使用 OC								
否	II	141(15.70)	50(11.09)	1.00	10(6.06)	1.00	40(14.13)	1.00
	ID/DD	380(42.32)	181(40.13)	1.92(1.26 ~ 2.92)	66(40.00)	2.58(1.24 ~ 5.36)	115(40.64)	1.85(1.15 ~ 2.97)
是	II	128(14.25)	48(10.64)	1.28(0.76 ~ 2.15)	15(9.09)	2.04(0.85 ~ 4.90)	32(11.31)	1.02(0.56 ~ 1.83)
	ID/DD	249(27.73)	172(38.14)	2.53(1.64 ~ 3.89)	74(44.85)	4.59(2.21 ~ 9.51)	96(33.92)	2.08(1.28 ~ 3.39)
A-240T								
使用 OC								
否	AA	218(23.80)	79(17.56)	1.00	25(15.24)	1.00	54(19.08)	1.00
	TA/TT	315(34.39)	151(33.56)	1.78(1.22 ~ 2.59)	50(30.49)	1.59(0.90 ~ 2.80)	101(35.69)	2.00(1.29 ~ 3.09)
是	AA	157(17.14)	79(17.56)	1.71(1.11 ~ 2.63)	31(18.90)	2.29(1.23 ~ 4.26)	47(16.61)	1.42(0.86 ~ 2.37)
	TA/TT	226(24.67)	141(31.33)	1.96(1.33 ~ 2.88)	58(35.37)	2.50(1.42 ~ 4.38)	81(28.62)	1.81(1.15 ~ 2.86)

注：^a同表 2

表5 多因素logistic回归分析

变量	合计	出血型脑卒中	梗塞性脑卒中
高血压(否、是)	12.96(9.26 ~ 18.15)	8.78(5.58 ~ 13.82)	17.74(11.29 ~ 27.88)
血脂异常(否、是)	1.71(1.30 ~ 2.25)	1.24(0.85 ~ 1.80)	2.12(1.53 ~ 2.93)
OC使用(否、是)	1.35(1.03 ~ 1.76)	1.74(1.20 ~ 2.50)	1.15(0.84 ~ 1.57)
I/D(II、ID/DD)	1.88(1.39 ~ 2.55)	2.90(1.81 ~ 4.65)	1.70(1.20 ~ 2.39)

注:表内数据为OR值(95%CI)

加^[4]。但也有学者认为,OC并不增加脑卒中发病风险,如Yang等^[7]研究结果显示,即使研究对象同时吸烟或患有高血压,OC也不增加梗塞型或出血型脑卒中的危险性。国外研究多数认为OC与梗塞型脑卒中有关,这些可能与所研究的地域和种族的不同有关。

本研究结果还显示携带ACE ID/DD基因型增加出血型脑卒中的发病风险。Slowik等^[8]对58例脑内出血患者(ICH)与116名对照研究发现,病例组DD基因型和D等位基因频率显著高于对照组,提示DD基因型是ICH的危险因素。国内多项研究也有类似结果^[6,9]。但李峰等^[10]的研究未发现该位点与脑出血或脑梗死有显著性关联。而A-240T位于ACE基因的启动子区,因此,该位点多态性可能影响ACE基因的表达。Chen等^[11]通过病例对照研究结果显示,调整协变量后,单倍型T-D(A-240T, I/D)仍然与妇女自发性ICH有显著性关联。

本研究表明,联合分析OC和遗传易感因素比独立分析OC所致出血型脑卒中危险性增加2.76倍和0.67倍,比独立分析易感基因作用增加2.22倍和1.17倍,说明OC与ACE基因之间可能存在增加出血型脑卒中风险的协同作用,提示D、T等位基因对OC使用者的风险要比非OC使用者大。脑卒中是一种由环境因素和遗传因素共同影响的复杂性疾病,因此分析其联合作用更有意义。

多因素分析结果显示,高血压、血脂异常、OC及ACE遗传易感性是女性脑卒中的危险因素。其中,高血压的影响尤为明显,是脑卒中重要的独立危险因素。但OC仅增加出血型脑卒中的发病风险,I/D多态性与出血型脑卒中的联系强于梗塞型脑卒中。

本研究存在局限性,如未进行血浆ACE水平的检测,从而无法进行基因型-表型关联分析。当然有

关OC与易感基因的关系还需要相应的动物实验和更大规模的人群试验予以证明。

参 考 文 献

- [1] WHO. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*, 1996, 348: 498-505.
- [2] Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 149-161.
- [3] Humphries SE, Morgan L. Genetic risk factors for stroke and carotid atherosclerosis: insights into pathophysiology from candidate gene approaches. *Lancet Neurol*, 2004, 3: 227-235.
- [4] Li Y, Zhou L, Coulter D, et al. Prospective cohort study of the association between use of low-dose oral contraceptives and stroke in Chinese women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2006, 15: 726-734.
- [5] Bei-Fan Z. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults: study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2002, 11 Suppl 8: S685-693.
- [6] Li Y, Chen F, Zhou L, et al. COC use, ACE/AGT gene polymorphisms, and risk of stroke. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20: 298-306.
- [7] Yang L, Kuper H, Sandin S, et al. Reproductive history, oral contraceptive use, and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke in a cohort study of middle-aged Swedish women. *Stroke*, 2009, 40: 1050-1058.
- [8] Slowik A, Turaj W, Dziedzic T, et al. DD genotype of ACE gene is a risk factor for intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2004, 63: 359-361.
- [9] Huriletmuer H, Zhang C, Niu G, et al. Gene polymorphisms and related risk factors in Mongolian hypertensive stroke patients. *Neurosciences (Riyadh)*, 2010, 15: 184-189.
- [10] Li F, Dou HD, Xiao ZS, et al. Association between angiotensin-converting enzyme and stroke. *J Med Res*, 2010, 39: 37-39. (in Chinese)
李峰, 窦会东, 肖占森, 等. 血管紧张素转化酶基因多态性与脑卒中的关系. *医学研究杂志*, 2010, 39: 37-39.
- [11] Chen CM, Chen YC, Wu YR, et al. Angiotensin-converting enzyme polymorphisms and risk of spontaneous deep intracranial hemorrhage in Taiwan. *Eur J Neurol*, 2008, 15: 1206-1211.

(收稿日期:2011-07-28)

(本文编辑:张林东)