

· 现场调查 ·

口服避孕药暴露及血管紧张素基因多态与女性脑卒中发病风险的关联研究

黄志征 李瑛 王春 孙涛 李慧乔 孙志明 周健 巴磊 陈同

【摘要】 目的 探讨口服避孕药(OC)暴露和血管紧张素原(AGT)基因多态及其联合作用与中国女性脑卒中发病风险的关联。方法 在“女性避孕药和宫内节育器使用队列”随访的基础上前瞻性收集确诊的脑卒中新发病例,采用病例对照研究方法(按年龄和地区匹配健康对照和医院对照),应用实时荧光定量PCR(Taqman)检测其基因型。结果 (1)OC轻度升高出血型脑卒中发病风险($OR=1.83, 95\%CI: 1.25 \sim 2.66$)。 (2)A-6G的AG/GG基因型降低脑卒中发病风险($OR=0.78, 95\%CI: 0.61 \sim 0.99$);C11535A的CA/AA基因型使梗塞型脑卒中风险略有降低($OR=0.62, 95\%CI: 0.45 \sim 0.85$),AA基因型则使出血型脑卒中的发病风险升高($OR=2.57, 95\%CI: 1.03 \sim 6.42$)。 (3)OC和AGT基因的联合作用使得出血型脑卒中的发病风险略有升高。结论 AGT基因多态性与中国女性脑卒中的发病有关,OC与AGT基因多态性之间的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;血管紧张素原;基因多态性;联合作用

Study on the association of oral contraceptives, angiotensinogen gene polymorphisms and the risk of stroke in women HUANG Zhi-zheng¹, LI Ying^{1,2}, WANG Chun³, SUN Tao⁴, LI Hui-qiao⁵, SUN Zhi-ming², ZHOU Jian², BA Lei², CHEN Tong¹. 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; 5 Qujing Central for Disease Control and Prevention
Corresponding author: LI Ying, Email: liying2008@jssmail.com.cn

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 30972542 and No. 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, angiotensinogen (AGT) gene polymorphism and joint effects on the risk of stroke in Chinese women. **Methods** On the basis of a prospective female cohort of contraceptive use, the first-ever-developed (FED) stroke cases, as well as, two sets of age- (± 3 years) and region-matched controls (including neighborhoods and hospitalized patients) were recruited. Between 1 July 2000 and 30 June 2009, a total of 453 FED stroke cases and 919 controls were recruited. Genotyping for polymorphisms of AGT gene was detected by Taqman method. **Results** (1) The risk of stroke gradually increased with the cumulative time of OC use in women ($P < 0.0001$). Compared with the non-users, the risk of hemorrhagic stroke slightly increased among those with OC use ($OR=1.83, 95\%CI: 1.25-2.66$). (2) Women with AG/GG genotypes of A-6G locus or CA/AA genotypes of C11535A locus indicated that there was a slightly reduced risk of stroke ($OR=0.78, 95\%CI: 0.61-0.99$; $OR=0.73, 95\%CI: 0.56-0.95$). (3) Women with AA genotypes of A-20C locus and AG/GG genotypes of A-6G, when incorporated with CA/AA genotypes of C11535A locus with OC, it could increase the risk of hemorrhagic stroke ($OR=1.99, 95\%CI: 1.34-2.97$; $OR=1.84, 95\%CI: 1.15-2.94$; $OR=1.73, 95\%CI: 1.06-2.85$). **Conclusion** The AGT gene polymorphisms showed that they did have an impact on the risk of stroke. And the joint effect between women using OC and AGT gene polymorphisms could slightly increase the risk of stroke.

【Key words】 Stroke; Oral contraceptives; Angiotensinogen; Gene polymorphism; Joint effect

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.04.004

基金项目:国家自然科学基金(30972542,30571606);国家“十一五”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学和卫生统计学系(黄志征、李瑛、陈同);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);云南省曲靖市疾病预防控制中心(李慧乔)

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

脑卒中是遗传因素和环境因素共同作用引起的复杂性疾病。其中高血压是目前已知的最重要危险因素,此外血脂水平、性别、吸烟、饮酒以及糖尿病等均可能影响脑卒中的发生。WHO 研究表明口服避孕药(OC)可显著升高欧洲女性发生梗塞型脑卒中的风险^[1]。而有研究发现肾素-血管紧张素系统(RAS)中血管紧张素原(AGT)基因的表达受雌激素的调控,OC的雌激素成分可显著升高RAS中的血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)的前体AGT水平^[2]。AngⅡ的生物学作用,包括血管的收缩作用,抑制一氧化氮(NO)释放,促进血小板聚集,刺激血管平滑肌的增生,增加前列腺素释放以及升高血管渗透性,升高血管张力,导致血管炎性细胞浸润到血管壁,最终导致血管损伤^[3],进而导致脑卒中的发生。RAS的各组成基因作为脑卒中易感基因已受到广泛关注。本研究探讨OC暴露联合AGT基因多态与中国女性脑卒中的发病风险的关联。

对象与方法

1. 研究对象:本课题于1997年7月至2009年6月在江苏省如东和太仓两个我国最早使用OC的地区,建立女性避孕药和宫内节育具(IUD)使用者队列,即连续使用甾体激素类OC和针或皮下埋置剂>3个月的已婚妇女为观察队列(42 144例),同期选择连续使用IUD>3个月,从未使用甾体激素类避孕药、针或皮下埋置剂<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报告系统连续收集发生于1997年7月1日至2009年6月30日经CT和/或MRI明确诊断、1932年7月1日后出生的453例女性脑卒中(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)新发病例。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。本研究经江苏省计划生育研究所伦理委员会批准,研究对象均签署知情同意书。

2. 研究方法:采用1:2病例对照研究方法,由经培训合格的调查员以问卷调查形式进行面对面访问,调查内容包括一般情况、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SBP和DBP,每名对象测量2次,每次间隔1~2 min。采用传统酚-氯仿法提取基因组DNA。运用实时荧光定量PCR(Taqman)方法检测A-20C(rs5050)、A-6G(rs5051)及C11535A(rs7079)各位点基因型。采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)、载脂蛋白B(Apo B)和Lp(a)。

3. 相关定义: BMI ≥ 24 kg/m²为超重^[4]; OC累积服用时间由避孕药发放和服药记录(计划生育部门提供)及妇女本人提供的信息确定, OC累积使用时间 ≥ 3 个月定为OC使用者; 血脂异常(符合任一项者)为空腹血清TC ≥ 6.0 mmol/L或TG ≥ 2.20 mmol/L或Apo B ≥ 1.1 g/L或Lpa ≥ 300 g/L^[5]。

4. 统计学分析: 使用Epi Info 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、地区进行调整,计算OR值及95%CI,应用SAS 9.1.3软件进行统计分析。

结 果

1. 基本特征: 共有453(太仓地区310、如东地区143)名病例和919(太仓地区628、如东地区291)名对照进入分析,年龄均值分别为(58.25 \pm 8.86)岁和(58.08 \pm 8.72)岁,地区和年龄匹配均衡(P 值分别为0.9709和0.5248),两组人群的文化程度、职业、饮酒、吸烟和BMI差异均无统计学意义($P>0.05$),但病例组OC使用史($P=0.0149$)、脑卒中家族史($P<0.0001$)、高血压病史($P<0.0001$)以及血脂异常病史($P<0.0001$)的比例显著高于对照组。出血型脑卒中OC使用者为89例(53.94%),高于对照组(41.83%),差异有统计学意义;而OC队列发生梗塞型脑卒中为128例(45.23%),差异无统计学意义(表1)。

2. OC累积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使用者发生出血型脑卒中是非使用者的1.83倍($OR=1.83$, 95%CI: 1.25~2.66),发生缺血型脑卒中是非使用者的1.09倍。提示出血性脑卒中的发病风险随着OC累积服用时间增加,趋势性检验 $P<0.0001$ (表2)。

3. ACE基因多态性与脑卒中发病风险的关联分析: 结果见表3。

表 1 研究对象的基本特征

变量	对照组	病例组 ^b	χ^2 值	<i>P</i> 值	出血型 脑卒中 ^c	χ^2 值	<i>P</i> 值	梗塞型 脑卒中 ^c	χ^2 值	<i>P</i> 值
文化程度:小学及以下	744(81.58)	377(84.34)	1.5831	0.2083	129(78.66)	0.7745	0.3788	245(87.50)	5.3154	0.0211
职业:农民	606(66.67)	299(66.89)	0.0068	0.9345	104(63.80)	0.5065	0.4766	192(68.33)	0.2680	0.6047
超重 ^a	361(39.54)	196(43.95)	2.4051	0.1209	58(35.58)	0.9109	0.3399	138(49.29)	8.3645	0.0038
吸烟	33(3.59)	17(3.79)	0.0314	0.8595	8(4.85)	0.6035	0.4372	9(3.20)	0.0978	0.7545
饮酒	86(9.37)	35(7.78)	0.9473	0.3304	16(9.70)	0.0177	0.8941	19(6.74)	1.8697	0.1715
OC 使用	384(41.83)	220(48.78)	5.925	0.0149	89(53.94)	8.3369	1.0222	128(45.23)	1.0222	0.3120
脑卒中家族史	126(13.74)	13.74(25.94)	30.81	<0.0001	48(29.09)	24.42	<0.0001	69(24.38)	17.99	<0.0001
高血压	361(39.28)	402(88.74)	300.70	<0.0001	138(83.64)	110.78	<0.0001	261(91.58)	238.25	<0.0001
血脂异常	488(54.22)	298(67.42)	21.28	<0.0001	96(60.38)	2.0697	0.1503	200(71.43)	26.01	<0.0001

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%);^a对照组和病例组 BMI 均值分别为(23.32±3.23)kg/m²、(23.91±3.78)kg/m²,其中出血型和梗塞型脑卒中分别为(23.42±3.87)kg/m²、(23.24±3.70)kg/m²;^b病例组包括出血型脑卒中 165 例,梗塞型脑卒中 285 例,未分型 3 例;^c病例组分别与对照组比较

表 2 OC 使用的累计时间与脑卒中发病的关联分析

OC 累积使用时间(月)	对照组	病例组	OR 值(95%CI) ^a	出血型脑卒中	OR 值(95%CI) ^a	缺血型	OR 值(95%CI) ^a
未使用	534(58.17)	231(51.22)	1.00	76(46.06)	1.00	155(54.77)	1.00
使用	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)
<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(0.66 ~ 2.52)
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(12.62)	2.07(1.30 ~ 3.29)	19(11.52)	2.89(1.51 ~ 5.56)	38(13.43)	2.95(1.14 ~ 3.31)
趋势检验 <i>P</i> 值			<0.0001			<0.0001	0.0014

注:^a调整年龄、地区、BMI、高血压和血脂异常

表 3 基因多态性与脑卒中发病风险的关联分析

基因型	对照组	病例组	OR 值(95%CI) ^a	出血型脑卒中	OR 值(95%CI) ^a	梗塞型脑卒中	OR 值(95%CI) ^a
A-20C							
AA	645(72.51)	319(73.87)	1.00	122(75.78)	1.00	194(69.78)	1.00
AC	223(24.72)	112(25.34)	1.03(0.79 ~ 1.34)	36(22.36)	0.81(0.54 ~ 1.22)	76(27.34)	1.20(0.88 ~ 1.63)
CC	25(2.77)	11(2.49)	0.91(0.44 ~ 1.86)	3(1.86)	0.56(0.16 ~ 1.92)	6(2.88)	1.14(0.50 ~ 2.60)
AC/CC	248(27.49)	123(27.83)	1.02(0.79 ~ 1.31)	39(24.22)	0.78(0.53 ~ 1.16)	84(30.22)	1.19(0.88 ~ 1.60)
A-6G							
AA	576(64.07)	308(69.68)	1.00	102(63.75)	1.00	205(73.48)	1.00
AG	287(31.92)	119(26.92)	0.78(0.60 ~ 1.01)	48(30.00)	0.95(0.65 ~ 1.38)	69(24.73)	0.69(0.51 ~ 0.94)
GG	36(4.00)	15(3.39)	0.78(0.42 ~ 1.45)	10(6.25)	1.76(0.83 ~ 3.74)	5(1.79)	0.37(0.14 ~ 0.96)
AG/GG	323(35.92)	134(30.31)	0.78(0.61 ~ 0.99)	58(36.25)	1.03(0.72 ~ 1.47)	74(26.52)	0.65(0.48 ~ 0.88)
C11535A							
CC	626(69.71)	334(75.91)	1.00	113(70.63)	1.00	218(78.70)	1.00
CA	252(28.06)	96(21.82)	0.71(0.55 ~ 0.94)	40(25.00)	0.90(0.61 ~ 1.33)	56(20.22)	0.64(0.46 ~ 0.89)
AA	20(2.23)	10(2.27)	0.93(0.43 ~ 2.02)	7(4.38)	2.57(1.03 ~ 6.42)	3(1.08)	0.37(0.11 ~ 1.28)
CA/AA	272(30.29)	106(24.09)	0.73(0.56 ~ 0.95)	47(29.38)	0.99(0.68 ~ 1.45)	59(21.30)	0.62(0.45 ~ 0.85)

注:^a同表 2

(1) A-20C(rs5050)、A-6G(rs5051)及 C11535A(rs7079)各位点基因型在对照组人群的分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$),分型成功率分别为 98.3%、99.7%和 99.3%。随机抽取 10%的样本进行重复实验,结果 100%符合。A-20C 等位基因位点在两组分布的差异无统计学的意义(95%CI: 0.79 ~ 1.31)。

(2) A-6G 位点 AG/GG 基因型对梗死型脑卒中发病具有一定的保护作用($OR = 0.65, 95\%CI: 0.48 \sim 0.88$)。

(3) C11535A 位点 CA/AA 基因型对梗塞型脑卒中发病具有一定的保护作用(CA/AA: $OR = 0.62, 95\%CI: 0.45 \sim 0.85$),但 AA 基因型可导致出血型脑卒中发病风险升高($OR = 2.57, 95\%CI: 1.03 \sim 6.42$)。

4. OC 使用和 AGT 基因多态联合作用与脑卒中发病风险的关联分析: A-20C 位点 AA 基因型 ($OR=1.99, 95\%CI: 1.34 \sim 2.97$)、A-6G 位点 AG/GG 基因型 ($OR=1.84, 95\%CI: 1.15 \sim 2.94$) 以及 C11535A 位点 CA/AA 基因型 ($OR=1.73, 95\%CI: 1.06 \sim 2.85$) 与 OC 的联合作用增加出血型脑卒中的发病风险, 但与梗塞型脑卒中发病风险间无显著关联; A-20C 位点 AC/CC 基因型与 OC 联合则略微增加女性患梗塞型脑卒中的风险 ($OR=1.50, 95\%CI: 1.01 \sim 2.24$) (表 4)。

讨 论

本研究结果提示①有 OC 使用史的女性出血型脑卒中发病风险升高; ②A-6G 的 AG/GG 基因型降低梗塞型脑卒中的发病风险, G 等位基因可能是梗塞型脑卒中的保护因素; C1153A 的 CC 基因型使梗塞型脑卒中风险略有上升, AA 基因型则使出血型脑卒中的发病风险略有升高; ③OC 和 AGT 基因的联合作用可能提高出血型脑卒中的发病风险。

有研究表明长期使用 OC 对高血压的发病风险存在影响, OC 暴露与高血压发病风险间存在时间累积效应^[6,7], 而高血压是脑卒中最重要风险因素之一。本课题组 1997-2000 年随访研究发现, 与 IUD 队列相比, OC 队列发生出血型脑卒中的风险显著增加^[8]。而国外研究多数认为 OC 使用与梗塞型脑卒中有关, 研究结果的差异可能与地域和种族的的不同有关。

A-6G 位点 AG/GG 基因型对脑卒中发病具有一定保护作用, 且仅在梗塞型脑卒中达到显著性水平,

表明 G 等位基因对中国女性梗塞型脑卒中发病具有保护作用。而 Saidi 等^[9]研究结果显示梗塞型脑卒中病例组 G 等位基因频率显著高于对照组, A-6G 位点 G 等位基因在白人中与梗塞型脑卒中发病风险呈正相关关系。同此本研究也表明 AGT 基因 A-6G 位点与脑卒中发病间存在显著关联, 但由于该位点基因型分布在不同种族间的差异导致研究结果不同。

有关 C11535A 位点多态性与脑卒中发病风险的报道较少, 目前的研究主要集中于探讨此位点多态性与高血压发病的关系^[10,11]。国内一项基于女性人群的研究并未发现 C11535A 位点与高血压发病风险间的关联^[11]。而本研究结果显示携带 CA/AA 基因型的中国女性脑卒中发病风险下降明显, 且降低梗塞型脑卒中发病风险, 而 AA 基因型则略增加出血型脑卒中发病风险。提示虽然高血压是脑卒中重要危险因素, 但两者的发病机制可能存在差异, 其中缺血和出血型脑卒中的发病机制也有不同。

有研究表明 AGT 基因 A-20C 位点 A 等位基因在雌激素作用下可使 AGT 基因转录效率提高 5~6 倍^[12]。本研究发现, A-20C 位点 AA 基因型和 OC 联合分析比独立分析 OC 所致出血型脑卒中危险性增加 16%, 而 AC/CC 基因型和 OC 联合分析比独立分析 OC 所致梗塞型脑卒中危险性增加 41%, 比独立分析易感基因所致梗塞型脑卒中危险性增加 31%。与 OC 暴露联合作用, C11535A 位点 CA/AA 基因型以及 A-6G 位点 AG/GG 基因型可轻度升高出血型脑卒中发病风险, 而对梗塞型脑卒中则无明显影响。

本研究存在局限性。首先, 研究中未检测血浆 AGT 的水平, 限制了进一步分析基因型和表型的关

表 4 OC 使用和基因多态性的联合作用与脑卒中发病风险的关联分析

OC 使用	基因型	对照组	病例组	OR 值(95%CI) ^a	出血型脑卒中	OR 值(95%CI) ^a	梗塞型脑卒中	OR 值(95%CI) ^a
A-20C								
否	AA	386(42.84)	167(37.87)	1.00	52(32.30)	1.00	115(41.52)	1.00
	AC/CC	138(15.32)	56(12.70)	0.94(0.66 ~ 1.35)	21(13.04)	1.04(0.60 ~ 1.80)	35(12.64)	0.88(0.57 ~ 1.35)
是	AA	267(29.63)	152(34.47)	1.32(1.01 ~ 1.73)	70(43.48)	1.99(1.34 ~ 2.97)	79(28.52)	0.96(0.69 ~ 1.34)
	AC/CC	110(12.21)	66(14.97)	1.39(0.97 ~ 1.98)	18(11.18)	1.17(0.65 ~ 2.09)	48(17.33)	1.50(1.01 ~ 2.24)
A-6G								
否	AA	338(37.64)	165(37.41)	1.00	53(33.13)	1.00	112(40.29)	1.00
	AG/GG	183(20.38)	59(13.38)	0.66(0.47 ~ 0.94)	20(12.50)	0.69(0.40 ~ 1.20)	39(14.03)	0.66(0.44 ~ 0.99)
是	AA	238(26.50)	142(32.20)	1.23(0.93 ~ 1.62)	49(30.63)	1.33(0.87 ~ 2.04)	92(33.09)	1.15(0.83 ~ 1.59)
	AG/GG	139(15.48)	75(17.01)	1.11(0.79 ~ 1.56)	38(23.75)	1.84(1.15 ~ 2.94)	35(12.59)	0.76(0.49 ~ 1.17)
C11535A								
否	CC	369(41.14)	173(39.41)	1.00	57(35.63)	1.00	116(42.03)	1.00
	CA/AA	152(16.95)	51(11.62)	0.72(0.50 ~ 1.03)	17(10.63)	0.75(0.42 ~ 1.33)	34(12.32)	0.70(0.46 ~ 1.08)
是	CC	256(28.54)	160(36.45)	1.34(1.02 ~ 1.75)	56(35.00)	1.45(0.96 ~ 2.17)	101(36.59)	1.23(0.90 ~ 1.68)
	CA/AA	120(13.38)	55(12.53)	0.98(0.68 ~ 1.41)	30(18.75)	1.73(1.06 ~ 2.85)	25(9.06)	0.64(0.40 ~ 1.04)

注: ^a 同表 2

联及对脑卒中发病风险的影响;其次,在随访基础上前瞻性收集存活的脑卒中确诊新发病例,而遗漏死亡病例可能对风险关联评价产生偏倚;此外,由于病例对照研究推断病因的能力较弱,本文结论尚需进一步研究验证。

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] Zhao YY, Zhou J, Narayanan CS, et al. Role of C/A polymorphism at -20 on the expression of human angiotensinogen gene. *Hypertension*, 1999, 33: 108-115.
- [3] Negro R. Endothelial effects of antihypertensive treatment: focus on irbesartan. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4: 89-101.
- [4] Zhou BF. 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.
- [5] Li Y, Chen F, Zhou L, et al. COC use, ACE/AGT gene polymorphisms, and risk of stroke. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20: 298-306.
- [6] Chen C, Li Y, Chen F, et al. Case control study of oral contraceptives and onset risk of women hypertension. *Chin J Fam Plan*, 2009, 17: 13-16. (in Chinese)
陈诚,李瑛,陈峰,等.口服避孕药和妇女高血压发病风险的病

例对照研究. *中国计划生育学杂志*, 2009, 17: 13-16.

- [7] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA*, 2003, 289: 2560-2572.
- [8] Li Y, Zhou L, Couter D, et al. Prospective cohort study of the association between use of low-dose oral contraceptives and stroke in Chinese women. *Pharmacoepidemiol Durg Saf*, 2006, 15: 726-734.
- [9] Saidi S, Mallat SG, Almawi WY, et al. Association between renin-angiotensin-aldosterone system genotypes and haplotypes and risk of ischemic stroke of atherosclerotic etiology. *Acta Neurol Scand*, 2009, 119: 356-363.
- [10] Wei W, Li Y, Chen F, et al. Linkage of combined oral contraceptives and angiotensinogen gene polymorphism with hypertension in women. *Chin J Fam Plan*, 2010, 18: 205-208. (in Chinese)
韦玮,李瑛,陈峰,等.口服避孕药及AGT基因多态性与女性高血压的关系. *中国计划生育学杂志*, 2010, 18: 205-208.
- [11] Su X, Lee L, Li X, et al. Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation*, 2007, 115: 725-732.
- [12] Ishigami T, Umemura S, Tamura K, et al. Essential hypertension and 5' upstream core promoter region of human angiotensinogen gene. *Hypertension*, 1997, 30: 1325-1330.

(收稿日期:2012-10-14)

(本文编辑:张林东)

读者·作者·编者

中华医学会系列杂志已标注数字对象惟一标识符

数字对象惟一标识符(digital object identifier, DOI)是对包括互联网信息在内的数字信息进行标识的一种工具。

为了实现中华医学会系列杂志内容资源的有效数字化传播,同时保护这些数字资源在网络链接中的知识产权和网络传播权,为标识对象的版权状态提供基础,实现对数字对象版权状态的持续追踪,自2009年第1期开始,中华医学会系列杂志纸版期刊和数字化期刊的论文将全部标注DOI。即中华医学会系列杂志除科普和消息类稿件外,其他文章均需标注DOI, DOI标注于每篇文章首页脚注的第1项。由中华医学会杂志社各期刊编辑部为决定刊载的论文标注DOI。

参照IDF编码方案(美国标准ANSI/NISO Z39.84-2000)规定,中华医学会系列杂志标注规则如下:“DOI:统一前缀/学会标识.信息资源类型.杂志ISSN.****-****.年期.论文流水号”。即:“DOI:10.3760/cma.j.issn.****-****.yyyy.nn.zzz”。

中华医学会系列杂志标注DOI各字段释义:“10.3760”为中文DOI管理机构分配给中华医学会系列杂志的统一前缀;“cma”为中华医学会(Chinese Medical Association)缩写;“j”为journal缩写,代表信息资源类别为期刊;“issn.****-****”为国际标准连续出版物号(ISSN);“yyyy”为4位出版年份;“nn”为2位期号;“zzz”为3位本期论文流水号。