

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.05.025

ACE、CYP11B2 基因多态性与慢性心力衰竭患者醛固酮脱逸的关系*

赵莉芳 郑宏超 缪培智 徐亚伟 顾水明

(上海徐汇区中心医院心内科 上海 201199)

摘要 目的:研究 CYP11B2-344C/T(醛固酮合成酶)及 ACEI/D(血管紧张素转化酶)基因多态性与慢性心力衰竭(CHF)患者实施 ACEI 治疗后出现醛固酮脱逸表现的关系。**方法:**回顾分析 2008 年 10 月至 2012 年 10 月我科收治的 252 例 CHF 患者,全部患者应用 ACEI 治疗 3 月,醛固酮在基线以上为醛固酮脱逸,依据此标准将患者分为研究组(脱逸组, n=86)与对照组(非脱逸组, n=166),依据 PCR(聚合酶链反应)及 RFLP(片段长度限制多态性)等方法分别检测两组 CYP11B2 及 ACE 基因型,比较两组基因型频率的分布。**结果:**252 例患者中,共 86 例出现醛固酮脱逸,发生率为 34.1%。全部受试患者 CYP11B2 基因型及 ACE 基因型频率与 Weinberg-Hardy 平衡均相符(P 均 >0.05)。研究组 ACE I/D 三种基因型的组间分布与对照组相较,无统计学差异(P>0.05);CYP11B2 基因 TT 型的频率与对照组相较,呈明显统计学差异(P<0.05),等位基因 C/T 频率的组间分布同对照组相较,亦呈明显差异(P<0.05)。研究组 ACEI/D 的基因多态性及 CYP11B2-344C/T 的多态性中,基因型联合组间分布与对照组相较,无统计学差异(P>0.05)。**结论:**ACE 基因多态性与 CHF 患者 ACEI 治疗后出现醛固酮脱逸无关,CYP11B2 基因 T 等位基因及 TT 基因型多态性可能是 CHF 患者 ACEI 治疗后发生醛固酮脱逸的高危因素。醛固酮脱逸时,ACE、CYP11B2 基因不具有协同效果。

关键词:醛固酮脱逸;慢性心力衰竭;基因多态性;CYP11B2;ACE

中图分类号:R541.61 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2015)05-900-05

The Relationship between ACE, CYP11B2 Gene Polymorphism and Escape of Aldosterone in Patients with Chronic Heart Failure*

ZHAO Li-fang, ZHENG Hong-chao, LIAO Pei-zhi, XU Ya-wei, GU Shui-ming

(Department of Cardiology, The Central Hospital of Xuhui District, Shanghai, 201199, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between CYP11B2-344-c/T(aldosterone synthase) and ACEI/D(angiotensin converting enzyme gene polymorphism and patients with chronic heart failure (CHF) after the implementation of ACEI treatment aldosterone extruding performance. **Methods:** 252 patients with CHF admitted in our department from October 2008 to October 2012 were, retrospectively, analyzed. All the patients were treated by ACEI for 3 months. Aldosterone above baseline was considered as aldosterone escape, patients were divided into research group (extruding group, n=86) and control group (non-extruding group, n=166) according to this standard, PCR (polymerase chain reaction) and RFLP (fragment length polymorphism) method were used to detect and compare the CYP11B2 and ACE genotype distribution. **Results:** In 252 cases of patients, a total of 86 cases (34.1%) with aldosterone extruding were observed, All the patients' CYP11B2 gene type and ACE genotype frequency and Weinberg-Hardy balance were consistent (P>0.05). No significant difference was found in the three ACE I/D genotype distribution between research group and control group (P>0.05); the TT frequency of CYP11B2 genotype, allele C/T frequency distribution of research group were significantly different from that of the control group(P<0.05). No statistical difference was observed in the team of ACEI/D gene polymorphism and CYP11B2-344-c/T polymorphism, genotype distribution between the joint groups compared with control group (P>0.05). **Conclusion:** ACE gene polymorphism had no correlation with the aldosterone escape after ACEI treatment of CHF patients, T allele and genotype TT of CYP11B2 gene polymorphisms may be risk factors of aldosterone escape after ACEI treatment, ACE, CYP11B2 gene hadn't synergistic effect during the aldosterone escape.

Key words: Aldosterone escape; Chronic heart failure; Gene polymorphism; CYP11B2; ACE

Chinese Library Classificaton(CLC): R541.611 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)05-900-05

前言

慢性心力衰竭(chronic cardiac failure, CHF)是心血管病患

者病情发展的必然趋势,发病机制目前尚未完全阐明^[1]。据文献报道,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)在 CHF 的发生、发展过程中发挥着重要

* 基金项目:上海市科技局基金项目(SHXH201139)

作者简介:赵莉芳(1977-),女,副主任医师,硕士,研究方向:心律失常方向的研究,电话:13661924370

(收稿日期:2014-08-11 接受日期:2014-09-09)

的作用^[2]其中,血管紧张素 II,醛固酮可直接作用于心肌细胞,促进胶原合成,导致心肌重构。心肌重构是引起 CHF 患者病情发展的主要机制,主要是心肌及其间质细胞的基因表达以及调控异常所致,因而 CHF 患者的遗传因素被广泛关注^[3]。研究显示,ACEI 可有效降低心衰发病率及病死率,RALES 临床试验显示醛固酮拮抗剂能降低重症心衰患者的死亡率。

不同人群 ACEI 心衰疗效不同,基因组学证实,机体对药物的反应及副作用与个体遗传特性有关,Fritch 认为其机制可能与醛固酮的脱逸现象相关^[4]。本研究回顾性分析了 2008 年 10 月~2012 年 10 月我科收治的 252 例 CHF 患者的临床资料,旨在探讨 CHF 患者实施 ACEI 治疗后呈醛固酮脱逸的表现与 CYP11B2 -344C/T 及 ACEI/D 基因多态性间的关系,现将报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2008 年 10 月~2012 年 10 月于我科治疗的 252 例 CHF 患者。纳入标准:患者年龄在 18 周岁以上,对性别不作要求;患者既往心脏病史明确;NYHA 心功能分级在 II 级及以上,并且 LVEF 在 45 %以下^[5]。排除标准:患者 CHF 系梗阻性肥厚性心脏病及心脏瓣膜病的继发改变;患者近 3 月内出现急性心梗,或实施 PTCA 及 CABG 治疗,或出现不稳定性的心绞痛;排除病窦综合症及 II 度以上的房室间传导阻滞;合并恶性肿瘤以及感染性疾病,或者严重的肝肾疾病,合并慢阻肺;排除 ACEI 过敏以及反指征者;排除予以醛固酮拮抗措施治疗者;实施治疗后,患者心衰的失代偿表现仍不稳定,以及低血压表现;排除严重的风湿心脏病、甲亢、贫血以及其它器官系统的严重疾患^[6]。

1.2 血液样本的采集

在清晨采集 CHF 患者的 2 mL 空腹静脉血,以含有 EDTA 的抗凝管在 4℃ 环境下,不低于 3 小时保存时间。在 4℃ 环境下以 3000 rpm 速率低温离心达 10 min,在离心后,将上层血浆在 -80℃ 环境下超低温保存,并对血浆醛固酮进行第 1 次检测,将下层的白细胞及红细胞,抽提 DNA 样本。

1.3 血浆醛固酮水平的检测

应用双抗体夹心法测定血浆中醛固酮(ALD)水平。将 ALD 抗体纯化后对微孔板进行包被,并制为固相的抗体,向微孔中将 ALD 依次加入,之后与羊抗人抗体标记 HRP 结合,得到抗原-抗体-酶标抗体的复合物,予以彻底洗涤后,在加入底物进

行 TMB 显色。于 HRP 酶实施催化作用转化为蓝色,于酸作用将其最终转化为黄色。所得颜色深浅同样品中 ALD 未正相关趋势。于 450 nm 的波长下以酶标仪对吸光度进行测定,并计算出 ALD 的浓度。

1.4 ACEI 治疗方法

患者基于基础药物治疗前提下,予以贝那普利治疗,其中基础药物包括β 阻滞剂及利尿剂等,所用贝那普利的起始剂量为每天 5 mg,依据患者病情对剂量适当调整,但最大剂量应低于每天 10 mg,并连续治疗 3 月,当患者治疗阶段发生不良反应以及病情变化,无法耐受时需终止观察,并予退出实验观察。

1.5 CYP11B2 及 ACE 基因型多态性检测

对外周静脉血中的白细胞予以 DNA 抽提,同时对 A260 与 A280 之比进行分析(当比值为 1.8 以上说明 DNA 为标准纯度),对 DNA 的抽提质量进行判断,稀释样本 DNA 的浓度为 50 ng/μL,在 20℃ 环境下保存待检。

1.5.1 ACE 多态性 I/D 基因分析 当 PCR 实施扩增完毕,将 5 μL 产物与 1 μL Buffer loading DNA (6×) 混合,maker DNA (DL2000)作 DNA 大小标准参照,应用 180V 的电压及 2 %的琼脂糖凝胶进行 25 min 的持续电泳,于紫外灯下对电泳带进行观察,并对基因型进行鉴别,予以凝胶成像并保存拍照,完成 ACE 多态性 I/D 基因的检测分析。

1.5.2 CYP11B2 多态性 -344C/T 基因分析 当 PCR 实施扩增完毕,将 5 μL 产物与 1 μL Buffer loading DNA(6×)混合,mak-er DNA(DL2000)作 DNA 大小标准参照,应用 180V 的电压及 2 %的琼脂糖凝胶进行 25 min 的持续电泳,于紫外灯下对电泳带进行观察,将片段大小扩增至 537 bp,予以凝胶成像并保存拍照。将 10 μL 产物与 2 μL Buffer loading DNA (6×) 混合,maker DNA(DL2000)作 DNA 大小标准参照,应用 180V 的电压及 3 %的琼脂糖凝胶进行 30 min 的持续电泳,于紫外灯下对电泳带进行观察,予以凝胶成像并保存拍照,完成 CYP11B2 多态性 -344C/T 基因检测分析。

1.6 分组方法

全部患者应用 ACEI 治疗 3 月,予以血浆醛固酮的第 2 次检测。醛固酮在基线以上为醛固酮脱逸,依据此标准将患者分为研究组(脱逸组,n=86)与对照组(非脱逸组,n=166),两组的基线资料比较无统计学差异(P>0.05)。依据 PCR(聚合酶链反应)及 RFLP (片段长度限制多态性) 等方法对两组 CYP11B2 及 ACE 基因型分别检测,对两组基因型频率进行对比分析。

1.7 统计学处理

表 1 两组基线资料对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

组别 Group	年龄 Age	男/女 m/f	BMI	LVEF	NYHA I - II	NYHA III - IV
研究组 Research group	69.41± 11.22	44/42	24.17± 4.94	39.78± 2.91	32(37.2)	54(62.8)
对照组 Control group	71.59± 12.72	102/64	25.48± 3.26	39.86± 2.97	64(38.6)	102(61.4)
x ² /t	0.285	0.312	0.421	0.338	0.579	0.617
P	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

采用 SPSS19.0 软件对数据予以统计处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后的血浆醛固酮水平的比较

表 2 两组治疗前后的血浆醛固酮水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the plasma aldosterone levels of two groups before and after treatment

组别 Group	n	治疗前 Prior treatment	治疗 3 月后 Months after 3 treatment
研究组 Research group	86	193.56 $\pm$ 63.53	201.85 $\pm$ 67.71
对照组 Control group	166	182.14 $\pm$ 42.69	168.21 $\pm$ 41.44
t	-	0.637	2.149
P	-	$P > 0.05$	$P < 0.05$

表 3 入组 CHF 患者 CYP11B2 多态性 -344C/T 基因遗传平衡及频率(例,%)

Table 3 CHF CYP11B2 genetic polymorphism - 344 - c/T balance and frequency of all the patients(n, %)

基因型 Genotype	观察 Observation	预期 Expectation	χ^2	P
CC	32(12.7)	36(14.3)	0.634	$P > 0.05$
CT	126(50.0)	118(46.8)		
TT	94(37.3)	98(38.9)		

表 4 入组 CHF 患者 ACE 多态性 I/D 基因遗传平衡及频率检验(n,%)

Table 4 CHF genetic balance of ACE gene I/D polymorphism and frequency of all the patients

基因型 Genotype	观察 Observation	预期 Expectation	χ^2	P
DD	36(14.3)	28(11.1)	2.68	$P > 0.05$
DI	96(38.1)	112(44.4)		
II	120(47.6)	112(44.4)		

2.3 两组 CYP11B2 及 ACE 基因型频率分布的比较

与对照组比较,研究组 ACE I/D 三种基因型(DD、DI、II)的分布均无统计学差异($P > 0.05$),研究组 CYP11B2 基因 TT 型

在 252 例患者中,共 86 例出现醛固酮逃逸,其发生率为 34.1%。

2.2 所有患者 CYP11B2 及 ACE 基因型的频率

全部受试患者的 CYP11B2 基因型及 ACE 基因型频率与 Weinberg-Hardy 平衡均相符(P 均 > 0.05)。

的频率显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组等位基因 C/T 频率的分布与对照组相较呈明显统计学差异($P < 0.05$)。

表 5 两组 CYP11B2 多态性 -344C/T 基因分布对比(n,%)

Table 5 Comparison of the CYP11B2 gene polymorphism - 344 - c/T distribution between two groups

基因型 Genotype	CYP11B2			等位基因 Allele	
	CC	CT	TT	C	T
研究组 Research group	4(4.7)	42(48.8)	40(46.5)	50(29.1)	122(70.9)
对照组 Control group	28(16.9)	84(50.6)	54(32.5)	140(42.2)	192(57.8)
χ^2	4.94			4.33	
P	$P < 0.05$			$P < 0.05$	

表 6 两组 ACE 多态性 I/D 基因分布对比(例,%)

Table 6 Comparison of the ACE gene I/D polymorphism distribution between two groups(n,%)

基因型 Genotype	ACE			等位基因 Allele	
	DD	DI	II	D	I
研究组 Research group	16(18.6)	36(41.9)	34(39.5)	68(39.5)	104(60.5)
对照组 Control group	20(12.0)	60(36.2)	86(51.8)	100(30.1)	232(69.9)
χ^2		1.85		2.37	
P		P>0.05		P>0.05	

表 7 两组 CYP11B2 多态性 -344C/T 基因对比

Table 7 Comparison of CYP11B2 gene polymorphism - 344 - c/T between two groups

项目 Project	TT Vs CT	TT Vs CC	TT Vs CC+CT	T Vs C
χ^2	0.79	5.245	2.431	4.332
OR	1.492	5.196	1.815	1.781
95% CI	0.681-3.244	1.061-25.449	0.851-3.841	1.021-3.121
P	0.342	0.047	0.139	0.047

2.4 两组基因 CYP11B2 及 ACE 联合分布的比较

研究组 ACEI/D 的基因多态性及 CYP11B2-344C/T 的多

态性中, 基因型联合组间分布与对照组相较, 无统计学差异 (P>0.05)。

表 8 两组基因 CYP11B2 及 ACE 联合分布对比(例,%)

Table 8 Comparison of ACE gene CYP11B2 and joint distribution between two groups(n,%)

组别 Group	DD/CC	DD/CT	DD/TT	DI/CC	DI/CT	DI/TT	II/CC	II/CT	II/TT
研究组 Research group	0(0.0)	6(7.0)	10(11.6)	2(2.3)	16(18.6)	18(20.9)	2(2.3)	20(23.3)	12(14.0)
对照组 Control group	2(1.2)	12(7.2)	6(3.6)	10(6.0)	26(15.7)	24(14.5)	16(9.6)	46(27.7)	24(14.5)
χ^2	0.265	0.127	0.851	0.723	0.224	0.512	0.791	0.368	0.213
P	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

3 讨论

ACEI 治疗过程中, 血浆的醛固酮于初期可表现为下降趋势, 但随之上升, 即为 "醛固酮脱逸", 可严重影响心衰及高血压患者的临床治疗^[7]。一旦发生 "醛固酮脱逸" 现象, 将会与 ACEI 的临床治疗相抵消。据文献报道, 患者血浆醛固酮水平的改变, 与心衰导致的高死亡率呈高度相关性^[8]。而降低患者的血浆醛固酮水平, 已成为 ACEI 长期应用的主要观测指标^[9]。大量询证医学证据已表明, 抗心衰药物常规治疗基础上联合醛固酮类的拮抗药物可降低心衰的死亡率^[10]。

醛固酮能够影响患者心脏以及血液循环等其他方面, 其导致的低镁血症以及低钾血症是心律失常的诱因, 也可导致洋地黄中毒甚至心源性的猝死等严重后果^[11]。而高水平的醛固酮能够阻断患者的心肌摄取儿茶酚胺, 引起机体胞外的儿茶酚胺增多, 最终导致交感神经的兴奋性增加^[12]。还可引发心肌细胞外的基质胶原出现纤维化及增生, 甚至心肌细胞的肥大; 机体的

血管平滑肌也会受此影响, 出现内皮功能的异常^[13]。因此, "醛固酮脱逸" 现象的发生是造成心衰患者疾病发生发展的重要原因。

RAAS 系统中 ACE 基因至关重要, 在本研究中, 出现醛固酮脱逸组中三种基因型的频率分布较非脱逸组而言不具有统计学差异, 且该组中 DD 基因型的频率较对照组高, 也不具有统计学差异。两组 DD 的基因分布为 18.6/12.0%, ID 为 41.9/36.2%, II 为 39.5/51.8%, 出现此结果的原因为可能为样本量不足, 临床需加大样本量进一步研究。RAAS 系统中 CYP11B2 基因也非常关键^[14]。由于该基因为氧化酶细胞色素的超基因家族, 在 8 号染色体的远端长臂位置, 离端粒相近, 因而其多态性为转录调控区位置的第三内含子及启动子, 能够对转录过程中因子的结合产生研究影响, 出现基因表达失常, 导致醛固酮作用于靶器官效果存在差异^[15]。CYP11B2 是醛固酮合成的限速酶, 已有研究显示高血压患者的 CYP11B2 基因 -344C/T 多态性与血浆醛固酮水平有关, 与高血压患者对 ACEI

的敏感性有关,CYP11B2 基因多态性和左室大小、质量密切相关;本研究同样显示,与对照组比较,研究组 CYP11B2 基因 TT 型的频率显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,ACE 基因多态性与 CHF 患者 ACEI 治疗后出现醛固酮脱逸无关,CYP11B2 基因多态性与醛固酮脱逸相关,TT 基因型的频率在醛固酮脱逸时明显高于 CC、TC 型。CHF 患者 ACEI 治疗后 T 等位基因及 TT 基因型可能是醛固酮脱逸发生的高危因素。醛固酮脱逸时 ACE、CYP11B2 基因不具有协同效果。对心衰易感的基因片段进行克隆,不仅能够指导临床早期诊断,同时能够对易感人群实施早期的筛选,为其基因治疗提供理论依据。

参考文献(References)

- [1] 范志清.螺内酯治疗充血性心力衰竭疗效观察[J].实用心肺血管病杂志,2011,19(5):718
Fan Zhi-qing. Spironolactone clinical observation on treatment of congestive heart failure [J]. Journal of practical cardio-cerebral pulmonary vascular disease magazine, 2011, 12 (5): 718
- [2] 刘岚.醛固酮拮抗剂在治疗心力衰竭中的进展研究[J].中国实用医药,2010,5(1):149-150
Liu Lan. Aldosterone antagonist in the treatment of heart failure [J]. Progress in the research of Chinese medicine, 2010, 5(1): 149-150
- [3] 刘年德,周鑫.重组人脑利钠肽对急性心肌梗死后心力衰竭的疗效[J].中国生化药物杂志,2011,32(3):239-240
Liu Nian-de, Zhou Xin. Recombinant human brain natriuretic peptide on the curative effect of acute heart failure after myocardial infarction [J]. Chinese journal of biochemical drugs, 2011, 32(3): 239-240
- [4] 陈军军,刘巍,李为民,等.免疫炎症机制在心力衰竭进展中的作用[J].国际免疫学杂志,2011,34(5):253-256
Chen Jun-jun, Li Wei, Li Wei-min, et al. Immune inflammation mechanism of role in the progress of heart failure [J]. International journal of immunology, 2011, 34(5):253-256
- [5] 胡晓军,彭慧,陈娟,等.醛固酮合成酶基因 -344C/T 多态性与心房颤动关系的研究[J].心血管康复医学杂志,2010,19(4):353-355
Hu Xiao-jun, Peng Hui, Chen Juan, et al. Aldosterone synthase gene -344 - c/T polymorphism and atrial fibrillation relations research [J]. Journal of cardiac rehabilitation medicine journal, 2010, 19 (4): 353-355
- [6] 刘行,隋明醒,王立平,等.吉林省地区朝鲜族和汉族健康人群醛固酮合成酶基因(CYP11B2)-344T/C 多态性分布的研究[J].中国实验诊断学,2013,17(7):1194-1196
Liu Hang, Sui Ming-xing, Wang Li-ping, et al. Korean nationality and han nationality in jilin area healthy crowd aldosterone synthase (CYP11B2) gene - 344 - t/C polymorphism distribution study [J]. China laboratory diagnostics, 2013, 17(7): 1194-1196
- [7] 刘冬,来永强,李进华,等.醛固酮合成酶(CYP11B2)多态性与左心室肥厚--Meta 分析[J].中华胸心血管外科杂志,2013,29(1):18-23
Liu Dong, Lai Yong-qiang, Li Jin-hua, et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular hypertrophy, Meta analysis [J]. Chinese journal of cardiovascular surgery, 2013, 29(1): 18-23
- [8] 李宏召,王保军,马鑫,等.醛固酮瘤中 CYP11B2/B1 基因多态性与 CYP11B2 基因 mRNA 表达的相关性研究[J].临床泌尿外科杂志,2010,25(4):294-298
Li Hong-zhao Wang Bao-jun, Ma Xin et al. Aldosterone adenoma CYP11B2 / B1 gene polymorphism and CYP11B2 gene mRNA expression of correlation study [J]. Journal of clinical urology, 2010, 25 (4): 294-298
- [9] 张金国,程云涛,刘洪岩,等.醛固酮及其受体拮抗剂在心血管疾病的进展[J].医学综述,2010,16 (5):728-731
Zhang Jin-guo, Cheng Yun-tao, Liu Hong-yan, aldosterone and its receptor antagonists in cardiovascular diseases such as the research progress of [J]. Journal of medical review, 2010, 16(5): 728-731
- [10] 刘金华,蒋学俊.单纯性高血压及高血压病合并冠心病患者血清醛固酮及血管紧张素 I、II 水平的研究[J].疑难病杂志,2011,10(7):484-486
Liu Jin-hua, Jiang Xue-jun. Simple hypertension and hypertension disease with coronary heart disease patients serum aldosterone and angiotensin I, II level research [J]. Journal of knotty, 2011,10(7): 484-486
- [11] 辛兴利,于水江,蒋玲,等.醛固酮合成酶基因多态性与心血管疾病的研究进展[J].临床和实验医学杂志,2011,10(7):548-549
Xin Xing-li, Yu Shui-jiang, Jiang Ling, et al. Of aldosterone synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease research progress of [J]. Journal of clinical and laboratory medicine, 2011, 10(7): 548-549
- [12] 朱清艳,顾水明. cYPI 1B2 基因多态性与慢性心力衰竭及醛固酮水平的相关性研究[J].江苏大学学报(医学版),ZD 21, 2 (3):262-264
Zhu Qing-yan, Gu Shui-ming. CYPI 1B2 gene polymorphisms and chronic heart failure and aldosterone level of correlation study [J]. Journal of jiangsu university (medical edition), lh-zd 21, 2(3): 262-264
- [13] Sookoian S, Gianotti TF, Pirola CJ. Role of the C-344T aldosterone synthase gene variant in left ventricular mass and left ventricular structure-related phenotypes[J]. Heart, 2008, 94(7):903-910
- [14] Stella P, Bigatti, G, Tizzoni L, et al. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43 (2): 265-270
- [15] 于汇民,钟久昌,禹艳红,等.醛固酮合成酶基因多态性与高血压患者血压及 RAAS 激素水平的相关性研究 [J]. 中国分子心脏学杂志, 2010,10(4):226-228
Yu Hui-min, Zhong Jiu-chang, Yu Yan-hong, et al. Aldosterone synthase gene polymorphisms and hypertension patient's blood pressure and RAAS hormone level correlation research [J]. Chinese journal of cardiology, 2010, 10 (4): 226-228
- [16] 王学东,吴永全,王雷,等.心房房颤患者循环血浆醛固酮水平及组织醛固酮合成酶的 mRNA 的表达[J].实用临床医药杂志,2011,15 (17): 1-3
Wang Xue-dong, Wu Yong-quan, Wang Lei, et al. Atrial circulating plasma aldosterone levels in patients with atrial fibrillation and organization of aldosterone synthase mRNA expression [J]. Journal of practical journal of clinical medicine, 2011, 15(17): 1-3
- [17] 杜志荣,张琳,张彬,等.醛固酮合成酶多态性与哈萨克族人群高血压的关系[J].医学研究杂志,2011,40(1):46-49
Du Zhi-rong, Zhang Lin, Zhang Bin, et al. Aldosterone synthase polymorphism and kazak population the relationship between hypertension [J]. Journal of medical research journal, 2011, 40(1): 46-49

(下转第 940 页)

- Management of Experiment Staffs of Institution of Higher Learning [J]. Journal of Chengdu University (Educational Sciences Edition), 2008,22(2):41-43
- [11] 李廷国,姚瑛.高校实验技术队伍建设的思考[J]. 实验室研究与探索, 2008, 27(11): 150-152
Li Ting-guo, Yao Ying, Chen Gang. Research on the Building of Laboratory Technical Team in University[J]. Research and Exploration in Laboratory, 2008,27(1):150-152
- [12] 李一峰.高校实验教学改革思考[J]. 实验室研究与探索,2008,27(4):111-112
Li Yi-feng. Thought on Deepening Experimental Teaching Reform in University [J]. Research and Exploration in Laboratory, 2008,27(4): 111-112
- [13] 姜丽伟.加强高校实验技术队伍建设的探析[J]. 实验室研究与探索,2012,31(3): 193-195
Jiang Li-wei. Construction of the Laboratory Technician Team in Universities [J]. Research and Exploration in Laboratory, 2012,31(3): 193-195
- [14] 冯洁.高校实验技术人员职业自我效能感初探[J].高校教育管理, 2008,2(1): 42-46
Feng Jie. An Exploration of the Career Self-Efficacy of University Laboratory Technicians[J]. Journal of Higher Education Management, 2008,2(1): 42-46
- [15] 于海燕,温光浩,陈敬德,等.高校实验技术岗位设置与聘任的实践和思考[J]. 实验室研究与探索,2012,31(8):308-311
Yu Hai-yan, Wen Guang-hao, Chen Jing-de, et al. Practice and Reflections on Laboratory Technician Post Setting and Appointment in Colleges and Universities [J]. Research and Exploration, 2012,31(8): 308-311
- [16] 刘传润,熊彩虹.以评估为契机加强高职高专实验室管理与建设[J]. 实验室研究与探索 2008,27(6):157-159
Liu Chuan-run, Xiong Cai-hong. Promoting with the Evaluation to Strengthen the Laboratory Management and Construction of Vocational and Polytechnic College[J]. Research and Exploration in Laboratory, 2008, 27(6):157-159
- [17] 朱立才,孙峰,胡小刚.构建创新型可持续发展的高校实验技术队伍[J]. 实验室研究与探索, 2010,29(8):301-302
Zhu Li-cai, Sun Feng, Hu Xiao-gang. Constructing Innovation and Sustainable Development Technical Team of Laboratory in Colleges and Universities [J]. Research and Exploration in Laboratory, 2010,29(8):301-302
- [18] 张兴辉,张伏龙,庄善学,等.高职高专无机化学实验教学改革初探[J]. 甘肃联合大学学报(自然科学版), 2008,22(1):125-128
Zhang Xing-hui, Zhang Fu-long, Zhuang Shan-xue, et al. Exploration on the Teaching Reform of Inorganic Chemistry Experiment in Higher Vocational Institutes[J]. Journal of Gansu Lianhe University (Natural Sciences), 2008,22(1):125-128
- [19] 韩美君,李雅杰,曾常茜,等.加强实验室建设以推动实验教学改革[J]. 医学教育探索, 2009, 8(3):303-305
Han Mei-jun, Li Ya-jie, Zeng Chang-qian, et al. Strengthening laboratory construction to promote experimental teaching reform[J]. Researches in Medical Education, 2009,8(3):303-305
- [20] 李晋. 高校实验室建设与管理模式的探讨 [J]. 实验技术与管理, 2009,26(6):145-147
Li Jin. Exploration on the college laboratory construction and management mode [J]. Experimental Technology and Management, 2009,26(6):145-147

(上接第 904 页)

- [18] 宋瑞琦,和姬琴.醛固酮合成酶基因多态性与心脑血管疾病和血浆醛固酮水平关系的研究进展[J].西部医学, 2011, 23(3):589-590,594
Song Rui-qi, He Ji-qin. Aldosterone synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease and the research progress of plasma aldosterone level relations [J]. Journal of western medicine, 2011, 23(3): 589-590,594
- [19] 张复贵,阚新文,曾秋棠,等.醛固酮合成酶基因 -4 C/T 的多态性与心房颤动的关联研究 [J]. 临床心血管病杂志,2009, 52(12): 919-922
Zhang Fu-gui, Ke Xin-wen, Zeng Qiu-tang, et al. Of aldosterone synthase gene in a 4 C/T polymorphisms associated with atrial fibrillation study [J]. Journal of clinical cardiovascular disease, 2009, 52(12): 919-922
- [20] 陈敏,金良凤,张军辉. CY Pn BZ 基因 -43 4C/T 多态性与慢性心力衰竭及其醛固酮水平的相关性 [J]. 疑难病杂志, 2013,12(8): 584-586
Chen Min, Jin Liang-feng, Zhang Jun-hui. CY 43 Pn BZ base for a 4 c/T polymorphism and chronic heart failure and its level of aldosterone correlation [J]. Journal of knotty, 2013, 12(8): 584-586