

AGTR1 (A1166C)基因多态性与脑梗死预后的相关性分析

何昕宇, 王莉, 王玲玲*

北华大学附属医院神经内科一疗区, 吉林 吉林

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月22日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

目的: 探究血管紧张素II-1型受体(AGTR1) (A1166C)基因多态性与脑梗死风险因素及预后相关性, 为进一步推动脑梗死的二级预防以及治疗提供依据。方法: 选取2021年4月至2021年8月期间就诊于北华大学附属医院神经内科首发症状性脑梗死患者50例(男性39例, 女性患者11例), 平均年龄(66.6 ± 10.54)岁。以A1166C基因型进行分组: 野生型组(AA)、突变组(AC + CC), 收集患者一般资料、量表评分(NIHSS评分、Barthel指数)及疾病是否复发。结果: 1) 单因素分析结果显示在年龄、症状首发年龄、出院时NIHSS评分、AGTR1 (A1166C)基因型比例比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 2) 单因素分析示AGTR1 (A1166C)基因多态性均与脑梗死患者的严重程度、复发、Barthel指数具有相关性($P < 0.05$), 差异有统计学意义; 3) 多因素分析结果表明AGTR1 (A1166C)基因是脑梗死复发的独立危险因素, AC、CC基因型脑梗死患者的复发率是AA型的8.72倍, 即AGTR1 (A1166C)基因突变时, 脑梗死的复发率增高。结论: AGTR1 (A1166C)基因多态性与脑梗死的发生有关联, 是脑梗死的独立危险因素。

关键词

AGTR1 (A1166C)基因, 脑梗死, 预后

Correlation Analysis of AGTR1 (A1166C) Gene Polymorphism and Prognosis of Cerebral Infarction

Xinyu He, Li Wang, Lingling Wang*

First Treatment Area, Department of Neurology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 22nd, 2024; published: Mar. 29th, 2024

*通讯作者。

Abstract

Objective: To explore the correlation between angiotensin II-1 receptor (AGTR1) (A1166C) gene polymorphism and risk factors and prognosis of cerebral infarction, and to provide evidence for further secondary prevention and treatment of cerebral infarction. **Methods:** A total of 50 patients (39 males and 11 females) with an average age of (66.6 ± 10.54) with first symptomatic cerebral infarction were selected from the Department of Neurology, Affiliated Hospital of North China University from April to August 2021. Genotype A1166C was divided into wild type group (AA) and mutant group (AC + CC). General information, scale score (NIHSS score, Barthel index) and disease recurrence were collected. **Results:** 1) Univariate analysis showed no statistically significant differences in age, age at first symptom onset, NIHSS score at discharge, and proportion of AGTR1 (A1166C) genotypes ($P > 0.05$); 2) Univariate analysis showed that AGTR1 (A1166C) gene polymorphism was correlated with the severity, recurrence and Barthel index of patients with cerebral infarction ($P < 0.05$), and the difference was statistically significant. 3) Multivariate analysis showed that AGTR1 (A1166C) gene was an independent risk factor for cerebral infarction recurrence, and the recurrence rate of AC and CC genotype cerebral infarction patients was 8.72 times that of AA genotype cerebral infarction patients, that is, when AGTR1 (A1166C) gene mutation, the recurrence rate of cerebral infarction increased. **Conclusion:** AGTR1 (A1166C) gene polymorphism is associated with the occurrence of cerebral infarction and is an independent risk factor for cerebral infarction.

Keywords

AGTR1 (A1166C) Gene, Cerebral Infarction, Prognosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

大量临床研究[1] [2]发现 AGTR1 (A1166C)基因是脑梗死发生的独立危险因素。AGTR1 (A1166C)基因[3]突变通过增加高血压患病的几率,以及引起或加重动脉粥样硬化,从而增加了脑血管病的发病风险。有研究表明,脑梗死患者有高血压病史者占 76.5%,高血压患者脑梗死发生率比正常血压者高 6 倍[4]。而在临床诊疗过程中患者往往非单一病种存在,进一步分析 AGTR1 (A1166C)基因突变时对脑梗死发生的影响,为提高脑梗死及脑梗死共患病的有效防治提供基础理论依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

1) 选取 2021 年 4 月至 2021 年 8 月间就诊于北华大学附属医院神经内科脑梗死患者 50 例(男性患者 39 例,女性患者 11 例),平均年龄(66.6 ± 10.54)岁。

2) 纳入及排除标准:患者需满足《中国脑卒中诊治指南 2021 年》脑梗死的诊断标准;排除合并其它严重疾病者,如肿瘤、难以控制的糖尿病、严重的冠心病、某一脏器功能不全者及无法完成随访病例。

3) 按《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》制定严重程度判定标准:轻度(入院时 NIHSS 评分 <

3分)、中重度(入院时NIHSS评分 ≥ 3 分);生活能力判定:日常生活基本自理(Barthel指数 > 60 分)、日常生活不能自理(Barthel指数 ≤ 60 分)。

2.2. 研究方法

以AGTR1基因型进行分组:野生基因组(AA型)、突变基因组(杂合突变AC型+纯合突变CC型),使用北京华夏时代科技有限公司测序反应通用试剂盒及西安天隆基因测序仪测定AGTR1(A1166C)基因型。收集患者一般资料、量表评分(NIHSS评分、Barthel指数)及3月内疾病复发情况。

2.3. 统计学处理

采用STATA17.0软件,计数资料用构成比或率表示,分类变量采用频数及频率,连续变量使用(均值 \pm 标准差)描述;组间差异检验采用卡方检验法或Fisher确切概率法。将单因素分析 $P < 0.05$ 变量纳入非条件logistic多因素回归分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料对比分析

以AGTR1(A1166C)基因型进行分组:野生基因组(AA)及突变基因组(AC+CC)。对比分析两组间一般资料,结果显示患者年龄及首发症状年龄无统计学差异, $P > 0.05$ 。性别在两组之间有统计学差异, $P < 0.05$ (见表1)。

Table 1. Comparative analysis of general data

表1. 一般资料对比分析

分组	野生基因组(AA)	突变基因组(AC+CC)	X^2	P
例数(例)	17	33		
年龄(岁)	66.5 \pm 10.18	66.7 \pm 10.90	6.30	0.383
首发症状年龄(岁)	64.39 \pm 11.75	63.17 \pm 10.43	5.80	0.776
性别			0.87	0.049*
男性	16	23		
女性	1	10		

注:两组对比分析* $P < 0.05$ 。

3.2. AGTR1(A1166C)基因多态性与脑梗死预后的相关性

以AGTR1(A1166C)基因型进行分组:野生基因组(AA)及突变基因组(AC+CC)。对比分析两组间脑梗死预后相关评价,结果显示出院时NIHSS评分两组间统计学无差异, $P > 0.05$ 。两组间入院NIHSS评分、Barthel指数及3月内症状复发存在统计学差异, $P < 0.05$ (见表2)。

Table 2. Correlation analysis of AGTR1(A1166C) gene polymorphism and prognosis of cerebral infarction

表2. AGTR1(A1166C)基因多态性与脑梗死预后的相关性分析

分组	野生基因组(AA)	突变基因组(AC+CC)	X^2	P
例数(例)	17	33		
入院疾病严重程度(NIHSS评分)			2.73	0.0003 [#]

续表

轻度(<3分)	15	12		
中重度(≥ 3 分)	2	21		
出院疾病严重程度(NIHSS评分)			0.0001	0.980
轻度(<3分)	16	31		
中重度(≥ 3 分)	1	2		
Barthel指数			2.80	0.0002 [#]
日常生活基本自理(>60分)	16	14		
日常生活不能自理(≤ 60 分)	1	19		
3个月内症状复发			2.44	0.006 [*]
无	15	13		
有	2	20		

注：两组对比分析^{*} $P < 0.05$ ，[#] $P < 0.001$ 。

3.3. AGTR1 (A1166C)基因与脑梗死预后的单变量 Logistic 回归分析

将 AGTR1 (A1166C)基因型分为野生型(AA)、杂合突变型(AC)及纯合突变型(CC)三组，与性别、入院时 NIHSS 评分、Barthel 指数以及脑梗死 3 个月内复发拟合单变量 logistic 回归模型。性别无组间差异，统计学无意义($P > 0.05$)。入院时 NIHSS 评分 ≥ 3 分模型中，AC 基因型是 AA 基因型患者的 5.99 倍，CC 基因型是 AA 基因型患者的 11.25 倍，CC 基因型是 AC 基因型患者的 1.88 倍；Barthel 指数 ≤ 60 分模型中，AC 型与 AA 型比较，统计学无差异($P > 0.05$)，CC 基因型是 AA 基因型的 11.25 倍，提示 AGTR1 (A1166C)基因突变对入院时 NIHSS 评分及 Barthel 指数的改变存在统计学差异，纯合突变 CC 型患者脑梗死疾病获得初期症状更严重、生活能力指数更低。3 个月内脑梗死复发模型中，AC 基因型是 AA 基因型患者复发的 6.87 倍，CC 基因型是 AA 基因型患者复发的 8.24 倍，CC 基因型是 AC 基因型患者复发的 1.20 倍，提示 AGTR1 (A1166C)基因突变对疾病复发存在意义，CC 纯合突变型患者更容易在 3 个月内出现疾病复发(见表 3)。

Table 3. Univariate logistic regression analysis of AGTR1 (A1166C) gene and cerebral infarction combined disease and prognosis

表 3. AGTR1 (A1166C)基因与脑梗死合并疾病及预后的单变量 logistic 回归分析

分组	OR	95% CI	P-value
女性			
AA (1)	1	Ref.	
AC (4)	4.23	2.31~9.24	0.073
CC (6)	6.96	0.80~12.77	0.077
入院时 NIHSS 评分 ≥ 3 (分)			
AA (2)	1	Ref.	
AC (10)	5.99	1.47~32.01	0.018 [*]
CC (11)	11.25	2.03~62.19	0.009 [*]

续表

Barthel 指数 ≤ 60 (分)			
AA (1)	1	Ref.	
AC (9)	3.63	0.78~16.93	0.053
CC (10)	11.25	2.03~62.19	0.006*
3 个月内复发			
AA (2)	1	Ref.	
AC (9)	6.87	1.48~32.01	0.014*
CC (11)	8.24	1.51~42.45	0.016*

注：两组对比分析*表示 $P < 0.05$ 。

3.4. AGTR1 (A1166C)基因多态性与脑梗死诱发因素及预后的多变量 Logistic 回归分析

将 AGTR1 (A1166C)基因与复发、Barthel 指数以及入院时 NIHSS 评分纳入多变量 logistic 回归模型分析, 结果显示, 复发与 AGTR1 (A1166C)基因、入院时 NIHSS 评分呈正相关, AC + CC 基因型复发的概率是 AA 基因型的 8.72 倍, 入院时 NIHSS 评分 ≥ 3 分的脑梗死患者复发的概率是入院时 NIHSS 评分 < 3 分脑梗死患者的 2.53 倍; 复发与 Barthel 指数呈现负相关, Barthel 指数 ≤ 60 分的脑梗死患者复发的概率是 Barthel 指数 > 60 分脑梗死患者的 0.74 倍。见表 4:

Table 4. AGTR1 (A1166C) gene multivariate logistic regression model
表 4. AGTR1 (A1166C)基因多变量 logistic 回归模型

	Multivariable regression model		
	Odds Ratio	95%CI	P-value
AGTR1 基因			
AA	1	Ref.	
AC/CC	8.72	4.39~29.80	0.011*
入院时 NIHSS 评分			
< 3	1	Ref.	
≥ 3	2.53	1.72~14.66	0.032*
Barthel 指数			
> 60	1	Ref.	
≤ 60	0.74	0.18~2.96	0.680

注：*表示 $P < 0.05$ 。

4. 讨论

缺血性脑卒中发病呈现日益渐增的趋势, 且越发年轻化, 青年卒中的年龄范围为 18~45 岁, 青年脑卒中发病率男性为 18/10 万~142/10 万, 女性为 23/10 万~95/10 万[5] [6], 所以加强缺血性脑卒中的一级预防刻不容缓。有研究表明[7], 高血压会使血管顺应性降低、僵硬度增加, 并且高血压患者的动脉内膜会随着血压的升高而受到损伤, 而且血压升高, 血流对血管壁的机械性作用、对血管内皮的切应力以及血管周围组织对血管壁的牵张力均会对血管内膜造成损害, 血液中脂质成分沉积在血管壁, 从而导致动

脉粥样硬化[8]；也有一些实验表明[9][10]，血压慢性升高使细动脉玻璃样变，小动脉平滑肌细胞增生肥大，胶原纤维和基质增加，使管壁增厚变硬，管腔狭窄；并且长期高血压可诱导血管内皮功能损伤，导致动脉粥样硬化性疾病的发生[11]。有动物研究表明[12][13]，动脉高血压也通过影响供应大脑的穿透小动脉和降低脑血流量，导致脑血管自动调节的丧失，在这种情况下，小血管依赖于它们自己的机制来适应气压创伤，并且可能发生微血管损伤(肥大的血管壁重塑、管腔狭窄、稀疏)，这最终将导致脑梗死。

有学者发现[14] RAAS 系统在高血压的发生发展中起重要的作用，尤其是血管紧张素 II (AngII)是 RAAS 系统中最为重要的效应分子，是 RAAS 的主要效应物质，其主要是以收缩外周血管，增加回心血量的方式介导高血压的发生，而 AGTR1 是血管紧张素 II 的特异性受体，血管紧张素 II 必须与之结合后才能发挥生物学效应，因此 AGTR1 基因是高血压的主要候选基因；另一方面血管紧张素 II 通过增加交感神经兴奋性、促进抗利尿激素的释放，以及调节醛固酮的分泌引起肾脏水钠重吸收等方式引发高血压[15]。有实验表明，血管紧张素 II 受体有四种亚型 AGTR1、AGTR2、AGTR3、AGTR4，目前研究认为血管紧张素 II 生物学效应几乎都是由 AGTR1 介导的，作为 RAAS 的核心基因，国内外已经报道该基因与原发性高血压的发生发展密切相关[16]。研究指出 AGTR1 的 1166 位点发生突变与原发性高血压的关系最为紧密[17]。曾有学者[18]应用 PCR 技术分析白人的 AGTR1 受体基因，发现了 5 个多态性位点 (A1062/G, A1166/C, G1517/T, A1878/G, T573/C)，这里 A1166C 替换频率最高，其中位于 3'末端非翻译区的第 1166 位核苷酸的碱基发生突变即 1166 位腺嘌呤被胞嘧啶取代，呈现出三种基因型即 AA 型、AC 型、CC 型，由于该位点是位于 3'侧翼区 5'端的非编码区，为开放阅读框架，其点突变并不影响 mRNA 的剪接和加工，因此认为该位点突变不引起功能性改变，它可能是参与 mRNA 转录与翻译过程的调控，从而影响了 AGTR1 的作用。AGTR1 的 1166 位基因突变呈现的基因多态性是参与高血压发病的重要分子基础[19]；也有研究得出，AGTR1 的 1166 位碱基突变是原发性高血压的一个危险因素，而且在有家族史的病人中危险因素更高[20]。

本研究表明，AGTR1 (A1166C)基因多态性与脑梗死的严重程度、有无复发以及 Barthel 指数(生活能力指数)具有相关性，基因型突变的脑梗死患者严重程度较未突变型重，突变型脑梗死患者比未突变的患者更易复发，以及突变的脑梗死患者生活能力指数较未突变者低。有研究发现[21]，血管平滑肌细胞作为动脉壁中的主要细胞类型，对血管结构和功能的完整性具有重要意义。一些基础实验表明，正常情况下，血管平滑肌细胞并不增殖，为血管提供稳定性与收缩力。在动脉损伤和动脉粥样硬化疾病中，血管平滑肌细胞可以从静态收缩型分化为增生合成型。血管平滑肌细胞还在体外和体内表达许多骨相关的矿化调节蛋白，如碱性磷酸酶、基质 GLA 蛋白(MGP)、骨桥蛋白和骨钙素[22]。有实验表明[23]，血管紧张素 II 可以诱导培养的平滑肌细胞发生表型变化，以及引起人血管平滑肌细胞钙化、凋亡和 MGP 信号通路恶化。MGP，是一种有效的钙化抑制剂，在正常动脉的血管平滑肌细胞中组成性表达，血管平滑肌细胞通过在动脉粥样硬化病变和用钙化介质刺激的血管平滑肌细胞中增加 MGP 表达来响应和抑制进一步的钙化，VSMC 钙化可以增加血管平滑肌细胞的 MGP 表达，MGP 表达的增加可能是细胞试图以负反馈方式响应和抑制人类动脉粥样硬化斑块中的进一步钙化，而血管紧张素 II 通过 ATR1 抑制血管平滑肌细胞的 MGP 表达，从而进一步加重动脉粥样硬化。综上，我们可以了解到 AGTR1 (A1166C)基因突变时对脑梗死患者严重程度影响的机制。因为很多学者以及教科书中都有提到，动脉粥样硬化是脑梗死发生发展的危险因素，而 AGTR1 (A1166C)基因突变可以导致或者加重动脉粥样硬化，因此，它与脑梗死的严重程度、有无复发以及生活能力指数具有相关性，这与本研究基本一致。

本研究主要采用 ELISA 方法进行测定 AGTR1 (A1166C)基因的基因型，进一步探讨 AGTR1 (A1166C)基因多态性与脑梗死发生的相关性。研究结果显示：在脑梗死发生的单独危险因素中发现，将 AGTR1

(A1166C)基因与性别, 复发, Barthel 指数, 入院时 NIHSS 评分拟合单变量 logistic 回归模型, 其中, 复发、Barthel 指数、入院时 NIHSS 评分均有统计学意义($P < 0.050$), 说明脑梗死的复发、Barthel 指数, 入院时 NIHSS 评分与 AGTR1 (A1166C)基因有关联, 是脑梗死发生的独立危险因素; 经多因素分析结果显示, AGTR1 (A1166C)基因多态性是脑梗死发生的影响因素, 其中, AGTR1 (A1166C)基因中具有 AC/CC 基因的参与者复发的概率是 AA 基因参与者的 8.72 倍(95% CI 4.39~29.80), 说明通过多因素分析在排除多种混杂危险因素对统计结果的影响, AGTR1 (A1166C)基因具有 AC/CC 基因在脑梗死复发中具有独立的致病作用, 在病因中所占的相对比重较大(OR = 8.72)。本研究发现, 以 AGTR1 (A1166C)基因型进行分组, 性别、年龄、症状首发年龄、出院时 NIHSS 评分无统计学差异($P > 0.05$), 这可能源于样本量不足。

5. 结论

综上所述, AGTR1 (A1166C)基因可以通过高血压或动脉粥样硬化对脑梗死的发生产生影响。因此, 我们在以后的治疗及预防过程中, 可以通过影响这个基因的代谢通路以及发病机制进行干涉。

基金项目

吉林省教育厅科学技术研究项目(药物基因组学在心脑血管病危险因素防治远期效应中的价值, JJKH20210062KJ); 吉林省发展和改革委员会自主创新能力(吉林省精准医学药物基因组学临床转化工程研究中心建设, 2021C018)。

参考文献

- [1] Feng, W., Sun, L. and Qu, X.F. (2017) Association of AGTR1 and ACE2 Gene Polymorphisms with Structural Atrial Fibrillation in a Chinese Han Population. *Pharmazie*, **72**, 17-21.
- [2] Junusbekov, Y., Bayoglu, B., Cengiz, M., et al. (2020) AGT Rs699 and AGTR1 Rs5186 Gene Variants Are Associated with Cardiovascular-Related Phenotypes in Atherosclerotic Peripheral Arterial Obstructive Disease. *Irish Journal of Medical Science*, **189**, 885-894. <https://doi.org/10.1007/s11845-019-02166-6>
- [3] Xu, X., Liu, S., Aodengqimuge, et al. (2017) Arsenite Induces Vascular Endothelial Cell Dysfunction by Activating IRE1 α /XBP1s/HIF1 α -Dependent ANGII Signaling. *Toxicological Sciences*, **160**, 315-328. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx184>
- [4] 王惠凌. 高血压脑梗死患者血管紧张素 II-1 型受体基因多态性研究[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
- [5] 王丽娜, 孙迎雪, 滕继军. 94 例青年缺血性脑卒中的病因及危险因素分析[J]. 辽宁医学院学报, 2015, 36(5): 34-37.
- [6] 方登富, 张波, 张运伟. 152 例青年脑卒中危险因素分析[J]. 重庆医学, 2011, 40(26): 2662-2664.
- [7] 郑华光, 刘晓楠, 张蔚翰, 等. 高血压和高同型半胱氨酸血症与静止性脑梗死的相关性分析[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(8): 861-868.
- [8] 阚艳敏, 王艺桦, 马琳, 等. 高血压伴脑梗死患者颈动脉易损斑块的力学分析研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(17): 2111-2115.
- [9] Alvarez-Sabin, J., Romero, O., Delgado, P., et al. (2018) Obstructive Sleep Apnea and Silent Cerebral Infarction in Hypertensive Individuals. *Journal of Sleep Research*, **27**, 232-239. <https://doi.org/10.1111/jsr.12571>
- [10] Lonardo, A., Nascimbeni, F., Mantovani, A., et al. (2018) Hypertension, Diabetes, Atherosclerosis and NASH: Cause or Consequence. *Journal of Hepatology*, **68**, 335-352. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.021>
- [11] 林莉, 樊晓桃, 王春华. 高血压合并脑梗死患者的健康知识调查分析[J]. 海南医学, 2020, 31(21): 2837-2840.
- [12] Yan, Z., Fu, B., He, D., et al. (2018) The Relationship between Oxidized Low-Density Lipoprotein and Related Ratio and Acute Cerebral Infarction. *Medicine (Baltimore)*, **97**, E12642. <https://doi.org/10.1097/MD.000000000012642>
- [13] Yang, K., Zhu, X., Feng, Y., et al. (2020) Abnormal Blood Pressure Circadian Rhythms Are Relevant to Cerebral Infarction and Leukoaraiosis in Hypertensive Patients. *BMC Neurology*, **20**, 36. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-1626-6>

- [14] Escobales, N., Nuñez, R.E. and Javadov, S. (2019) Mitochondrial Angiotensin Receptors and Cardioprotective Pathways. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **316**, H1426-H1438. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00772.2018>
- [15] Jia, E.Z., Xu, Z.X., Guo, C.Y., *et al.* (2012) Renin-Angiotensin-Aldosterone System Gene Polymorphisms and Coronary Artery Disease: Detection of Gene-Gene and Gene-Environment Interactions. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **29**, 443-452. <https://doi.org/10.1159/000338498>
- [16] Hernández-Socorro, C.R., Rodríguez-Esparragón, F.J., Celli, J., *et al.* (2017) Sonographic Evaluation of Atherosclerosis Burden in Carotid Arteries of Ischemic Stroke Patients and Its Relation to Paraoxonase 1 and 2, MTHFR and AT1R Genetic Variants. *Journal of the Neurological Sciences*, **378**, 146-151. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.05.010>
- [17] 姚懿桐, 王爽, 董天葳, 等. AGTR1 基因多态性与心血管疾病的关系[J]. 黑龙江医药科学, 2016, 39(6): 16-18.
- [18] Baniamerian, H., Bahrehmand, F., Vaisi-Raygani, A., *et al.* (2017) Angiotensin Type 1 Receptor A1166C Polymorphism and Systemic Lupus Erythematosus: Correlation with Cellular Immunity and Oxidativestress Markers. *Lupus*, **26**, 1534-1539. <https://doi.org/10.1177/0961203317711008>
- [19] 吕游. 延边朝、汉族原发性高血压与G蛋白 $\beta 3$ 亚单位基因单核苷酸多态性的关联性研究[D]: [硕士学位论文]. 延边: 延边大学, 2013.
- [20] Liu, D.X., Zhang, Y.Q., Hu, B., *et al.* (2015) Association of AT1R Polymorphism with Hypertension Risk: An Update Meta-Analysis Based on 28,952 Subjects. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, **16**, 898-909. <https://doi.org/10.1177/1470320315584096>
- [21] 王长录, 邹琼超, 王鹏, 等. 叶酸对H型高血压大鼠的影响及其机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(4): 406-409.
- [22] 陆卫平, 王笑云. 终末期肾病高磷血症致血管钙化机制的研究进展[J]. 国外医学(内科学分册), 2003(11): 465-468.
- [23] Perhal, A., Wolf, S., Jamous, Y.F., *et al.* (2019) Increased Reactive Oxygen Species Generation Contributes to the Atherogenic Activity of the B2B Radykin in Receptor. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **6**, 32. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00032>