

血管紧张素 II 1 型受体基因多态性对动脉硬化影响的 Meta 分析

李文博^{1,2}, 陈岩^{1,2}, 安松涛^{1,2}, 刘军^{1,2}, 高传玉^{1,2}

(1. 河南省人民医院心血管内科, 河南省郑州市 450000; 2. 阜外华中心血管病医院心血管内科, 河南省郑州市 451450)

[关键词] 血管紧张素 II 1 型受体; 基因多态性; 动脉硬化; 脉搏波传导速度; Meta 分析

[摘要] 目的 研究血管紧张素 II 1 型受体基因 (AGTR1) A1166C 多态性对动脉硬化的影响。方法 以脉搏波传导速度 (PWV) 为评价动脉硬化的指标。在 PubMed、EMBASE、Cochrane Library 和 Web of Science 中检索与主题相关的英文文章。检索时限为建库至 2018 年 10 月。2 位作者根据相应的纳入和排除标准独立选择合适的观察性研究。采用 Revman 5.2 软件和 STATA 11.0 软件进行 Meta 分析。结果 共有 7 篇文章被纳入分析 ($n=1\ 687$)。分析结果显示, 在总体人群和白种人群中, AGTR1 A1166C 多态性与 PWV 没有显著相关性; 在亚洲人群中, 等位基因 C 携带者的 PWV 显著高于 AA 基因型 (AC+CC 比 AA; SMD=0.33, 95% CI 0.06~0.60, $P=0.02$)。结论 AGTR1 A1166C 多态性可能与亚洲人的动脉硬化相关。等位基因 C 可能是亚洲人群 PWV 升高的危险因素。

[中图分类号] R181.2; R54

[文献标识码] A

Meta-analysis of the effect of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on arteriosclerosis

LI Wenbo^{1,2}, CHEN Yan^{1,2}, AN Songtao^{1,2}, LIU Jun^{1,2}, GAO Chuanyu^{1,2}

(1. Department of Cardiology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. Department of Cardiology, Fuwai Central China Cardiovascular Disease Hospital, Zhengzhou, Henan 451450, China)

[KEY WORDS] angiotensin II type 1 receptor; gene polymorphism; arteriosclerosis; pulse wave velocity; Meta-analysis

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect of A1166C polymorphism of angiotensin II type 1 receptor gene (AGTR1) on arteriosclerosis. **Methods** Pulse wave velocity (PWV) was chosen as an index for evaluating arteriosclerosis. Topic-related English literatures were searched in PubMed, EMBASE, Cochrane Library and Web of Science. The retrieval time was from the establishment of the database to October 2018. Two authors independently selected appropriate observational studies based on the corresponding inclusion and exclusion criteria. Revman 5.2 software and STATA 11.0 software were used for Meta-analysis. **Results** A total of seven literatures ($n=1\ 687$) was included in the Meta-analysis. The results showed that there was no significant correlation between AGTR1 A1166C polymorphism and PWV in general population and white population. In Asian population, the PWV of allele C carriers was significantly higher than that of AA genotype (AC+CC vs AA; SMD=0.33, 95% CI 0.06-0.60, $P=0.02$). **Conclusions** AGTR1 A1166C polymorphism may be associated with arteriosclerosis in Asians. Allele C may be a risk factor for PWV elevation in Asian population.

动脉硬化是心血管事件的独立危险因素, 是临床上最早能监测到的血管壁不良结构和功能改变^[1]。脉搏波传导速度 (pulse wave velocity, PWV) 可从整体上反应动脉的弹性功能, 是目前广泛接受和应用的评估动脉硬化的金标准^[2-3]。研究发现,

遗传因素对动脉硬化的发生发展有重要作用, 这种作用不受血压、心率、体质量、年龄和其他心血管危险因素的影响^[4]。肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 在调控细胞生长分化、内皮功能和心血管系统稳态方面起重要作用^[5]。血管紧

[收稿日期] 2019-01-13

[修回日期] 2019-03-08

[作者简介] 李文博, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail 为 adalee2015@163.com。通信作者高传玉, 博士, 主任医师, 研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail 为 gaocy6802@163.com。

张素受体基因多态在人群中普遍存在,血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor,AT1R)基因 A1166C 多态(AGTR1 A1166C polymorphism)是由于 AT1R 基因(位于 3 号染色体长臂)3' 端非编码区第 1 166 位核苷酸发生了 A-C 的替换导致^[6]。当前有多项研究探讨了 AGTR1 A1166C 多态性与血管硬化的关系,然而由于样本量、检验效能、基因或环境背景等差异,研究结果缺乏一致性。因此,我们采取荟萃(Meta)分析的方法综合分析现有资料,以期阐明动脉硬化的遗传倾向性提供循证医学证据。

1 资料和方法

1.1 文献检索策略

我们检索了截止到 2018 年 10 月 10 日发表在 PubMed、EMBASE、Cochrane Library 和 Web of Science 上的公开发表的英文文献。检索策略是以下关键词的组合:“angiotensin II type 1 receptor”或“AGTR1”,“polymorphism”或“variant”,“arterial stiffness”或“vascular stiffness”或“pulse wave velocity”。为了避免遗漏,我们手工检索了相关文章的参考文献。如果多篇文章研究样本来自同一人群,则只纳入样本量较大的。

1.2 纳入和排除标准

纳入 Meta 分析的文章必须符合以下标准:(1) 研究评价了 AGTR1 A1166C 多态性与动脉硬化的关系;(2) 研究为观察性研究(包含病例对照研究、横断面研究、队列研究);(3) 研究中动脉硬化的评价指标为 PWV;(4) 基因型的分布频率应当符合哈代-温伯格(Hardy-Weinberg)定律;(5) 文章中提供各个基因型的样本量,并能够获得或计算出 PWV 的均数值和标准差。排除标准:(1) 重复的研究;(2) 非英文文章;(3) 未能提供详细基因型频数资料的研究;(4) 未能获得全文。文本 2 位作者根据制定的纳入、排除标准分别独立评价文献并提取数据,完成后交叉核对,若遇分歧,通过咨询第 3 位作者解决。对于无法获得全文或不能直接提取所需数据的文章,通过 E-mail 联系原文作者,如果 1 个月内未得到回复,再次联系作者,仍无回复则将文章排除。

1.3 数据提取

从文章中提取的信息包括:第一作者、发表年限、发表国家、研究人群的种族、研究人群的基本特征(包括年龄、性别、患病情况等)、基因各个表型的

分布(是否遵守 Hardy-Weinberg 平衡定律)、PWV 的结果等。

1.4 文献质量评价

对纳入分析的病例对照研究及队列研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)进行质量评价,该量表满分为 9 分,7 分以上为高质量,7 分以下为低质量^[7]。纳入分析的横断面研究采用美国卫生保健质量和研究机构(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)推荐的评价横断面研究的 11 个标准条目进行评价。0~3 分为低质量,4~7 分为中等质量,8~11 分为高质量^[8]。

1.5 统计分析

在评价基因多态性与动脉硬化的相关性前,首先采用 χ^2 检验各个研究的对照组基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡($P \geq 0.05$)。由于 AGTR1 A1166C 多态的 CC 纯合型突变数量很少,多篇文章将 AC 基因型与 CC 基因型合并评价,因此本研究只评价等位基因 C 携带者与 AA 纯合子对比(AC+CC 比 AA)。Meta 分析采用 Revman 5.2 统计软件(Nordic Cochrane Center, Regshospitalet)进行,敏感性分析和发表偏倚检验采用 STATA 11.0 统计软件(Stata Corporation)进行。变量以标准均数差(standard mean difference, SMD)和 95% 可信区间(confidence interval, CI)的形式表示。

合并效应量时,采用 Q 值统计量检验法对异质性进行评估, $P < 0.1$ 被认为具有显著的异质性。同时,采用 I^2 统计量检验法评估异质性程度并进行描述, $I^2 < 25%$ 为无异质性, $I^2 = 25% \sim 50%$ 为轻度异质性, $I^2 = 50% \sim 75%$ 为中度异质性, $I^2 > 75%$ 为高度异质性。存在中、高度异质性时,效应量合并采用随机效应模型(DerSimonian-Laird 法),否则采用固定效应模型(Mantel-Haenszel 法)。采用 Z 值检验法对合并效应量进行评估, $P < 0.05$ 被认为存在统计学差异。为了处理不同研究间的异质性,根据种族(亚洲人和白种人)以及人群(患有高血压、糖尿病的高危人群和健康低危人群)的不同进行了亚组分析。同时,采用敏感性分析进一步探寻异质性的来源并评价 Meta 分析结果的稳定性和可信度。采用漏斗图法定性识别发表偏倚,同时采用 Begg 秩相关法和 Egger 直线回归法定量评价发表偏倚,漏斗图不对称及 $P < 0.05$ 被认为具有明显的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

如图 1 所示,根据制定的检索策略,初步检索获

得 81 篇文献 (PubMed 20 篇, EMBASE 15 篇, Cochrane Library 5 篇, Web of Science 41 篇)。通过审查文章标题和(或)摘要,因重复报道排除 33 篇,不符合纳入标准排除 34 篇。对剩余的 14 篇文章进一步筛查发现,有 4 篇文章因为研究人群与其他文章重复而排除,2 篇因为没有提供 PWV 的具体数值,联系作者未获得回复而排除,1 篇因为只有摘要,无法获得英文全文,联系作者未获得回复而排除。最终,7 篇文献被纳入 Meta 分析^[9-15]。

2.2 纳入研究的特征

7 篇关于 AGTR1 A1166C 多态性与 PWV 的关系的研究 ($n = 1\ 687$) 中,5 篇研究白种人群^[9-10,12,14-15],2 篇研究亚洲人群^[11,13];5 篇为观察性研究^[9-12,14],2 篇为病例对照研究^[13,15]。2 个病例对照研究为高血压人群与非高血压人群对照^[13,15],其余 5 个研究中 3 个研究高血压人群^[9,11,14],2 个研究混合人群^[10,12]。7 篇研究中,6 篇以颈-股脉搏波传导速度(carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV)为评价指标^[9-10,12-15],1 篇以肱-踝脉搏波传导速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)为评价指标^[11];5 篇采用 Complior 法测量 PWV^[9-10,13-15],1 篇采用 VP-1000 测量^[11],1 篇采用 Sphygmocor 法测量^[12]。7 篇研究的基因分布均遵循 Hardy-Weinberg

遗传平衡(表 1)。

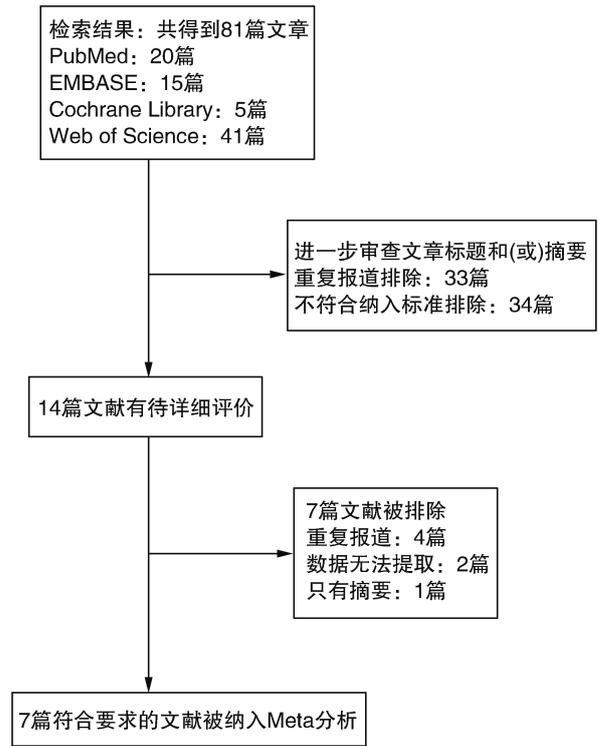


图 1. 文献检索和筛选流程

Figure 1. Process of literature searching and screening

表 1. 纳入研究的特征

Table 1. Characteristics of the studies included in the Meta-analysis

作者	年份	国家	人种	研究类型	PWV 类型	测量方法	研究人群	基因型分布			P_{HWE}
								AA	AC	CC	
Benetos 等 ^{ab}	1996	法国	白种人	病例对照研究	cfPWV	Complior	高血压/非高血压	186/77	109/41	16/10	0.266
Lajemi 等 ^a	2001	法国	白种人	横断面研究	cfPWV	Complior	高血压	254	157	21	0.491
Gardier 等	2004	法国	白种人	横断面研究	cfPWV	Complior	高血压	95	75	13	0.729
Rehman 等 ^c	2007	马来西亚	亚洲人	病例对照研究	cfPWV	Complior	高血压/非高血压	NA	NA	NA	0.667
Lee 等	2008	韩国	亚洲人	横断面研究	baPWV	VP-1000	高血压	35	5	0	0.673
Mayer 等	2008	捷克	白种人	横断面研究	cfPWV	Sphygmocor	混合人群	137	88	25	0.186
Benetos 等	2013	法国	白种人	队列研究	cfPWV	Complior	混合人群	138	99	22	0.482

P_{HWE} : Hardy-Weinberg 平衡检验。NA: 数据不存在(not available)。a 为研究来自同一篇文章; b 为此篇文章只有对照组纳入 Meta 分析; c 为此篇文章只提供了 AC+CC 基因型的人。

2.3 文献质量评价

本文纳入的 7 篇文献中,2 篇采用病例对照研究 NOS 量表评分^[13,15],4 篇采用 AHRQ 横断面研究量表评分^[9,11-12,14],1 篇采用队列研究 NOS 量表评分^[10],文章总体质量较高(表 2)。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 AGTR1 A1166C 基因多态性对 PWV 的影响
共有 7 篇文献($n = 1\ 687$)符合纳入标准。对显性模型进行 Meta 分析发现,各个研究间均具有显著异质性($P < 0.0001, I^2 = 81%$;图 2),采用随机效应模型。

表 2. 纳入研究的质量评价

Table 2. Quality assessment of the studies included in the Meta-analysis

作者	年份	评价量表	总分
Benetos 等	1996	NOS ^a	7
Lajemi 等	2001	AHRQ	8
Gardier 等	2004	AHRQ	9
Rehman 等	2007	NOS ^a	7
Lee 等	2008	AHRQ	8
Mayer 等	2008	AHRQ	9
Benetos 等	2013	NOS ^b	8

a 为病例对照研究的 NOS 量表; b 为队列研究的 NOS 量表。

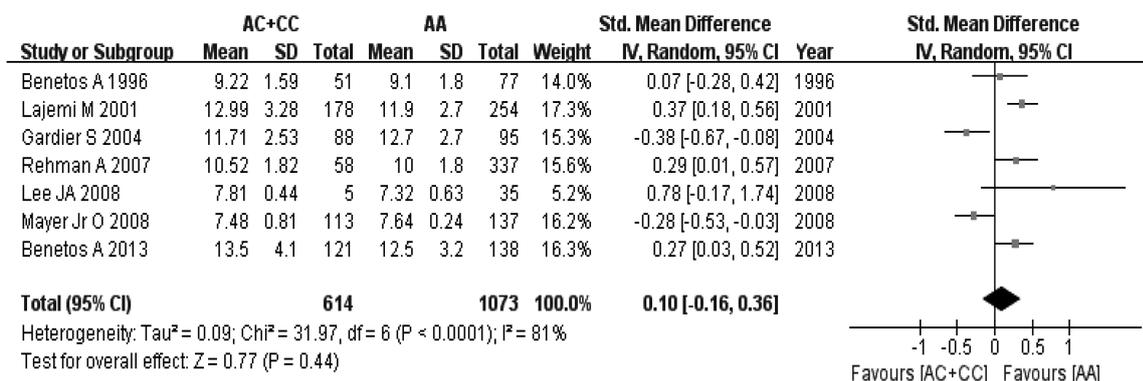


图 2. AGTR1 A1166C 多态性对总人群 PWV 的影响 显性模型 AC+CC 比 AA。

Figure 2. Effect of AGTR1 A1166C polymorphism on PWV in general population

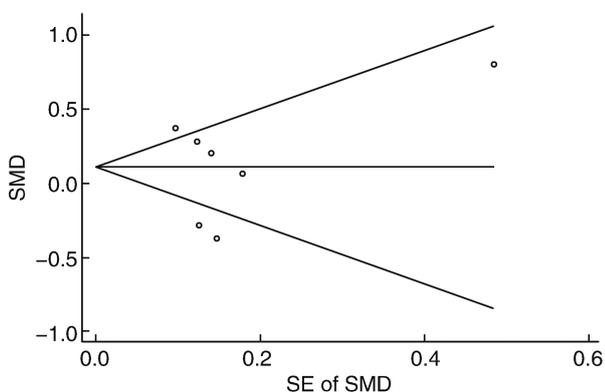


图 3. AGTR1 A1166C 基因多态性对 PWV 影响的 Meta 分析漏斗图 显性模型 AC+CC 比 AA。SE: 标准误。

Figure 3. Meta-analysis funnel plot of the effect of AGTR1 A1166C gene polymorphism on PWV

2.4.3 亚组分析 根据人群种族的不同,分为白种人和亚洲人 2 个亚组。白种人亚组包含 5 个研究 (n=1 252)^[9-10,12,14-15],由于各个研究间的异质性依

结果显示,在总体人群中,等位基因 C 携带者与等位基因 A 纯合子相比,PWV 没有显著性差异 (AC+CC 比 AA; SMD = 0.10, 95% CI -0.16 ~ 0.36, P = 0.44)。

2.4.2 发表偏倚和敏感性分析 采用 STATA 软件评估发表偏倚,漏斗图显示,散点分布基本对称,但部分散点未进入 95% CI 内(图 3)。Begg 检验结果显示,调整统计量 Z=0.90, P_r>|z|=0.368>0.05,同时,Egger 检验结果 P=0.923>0.05,均表明不存在明显的发表偏倚。采用 STATA 软件进行敏感性分析,逐一剔除每个研究后,合并效应量及 95% CI 没有发生明显改变,说明检验结果稳定性好。

然显著 (P<0.000 1, I² = 86%),仍采用随机效应模型比较,结果发现,等位基因 C 携带者与等位基因 A 纯合子相比,PWV 没有显著性差异 (SMD = 0.02, 95% CI -0.29 ~ 0.32, P = 0.91)。亚洲人亚组只包含 2 个研究 (n = 435)^[15-16],不存在显著异质性 (P = 0.33, I² = 0%),故应用固定效应模型评价,发现等位基因 C 携带者的 PWV 显著高于等位基因 A 纯合子 (SMD = 0.33, 95% CI 0.06 ~ 0.60, P = 0.02; 表 3)。

为了探究研究间异质性是否跟血压有关,对各项研究分析后,根据研究人群的平均收缩压进行分组,在平均收缩压>145 mmHg 的亚组中,尽管等位基因 C 有升高 PWV 的趋势,但未达到统计学差异 (SMD = 0.18, 95% CI -0.14 ~ 0.49, P = 0.28, I² = 80%);在平均收缩压≤145 mmHg 的亚组中 AGTR1 A1166C 基因多态性与 PWV 也无显著相关性 (SMD = -0.02, 95% CI -0.34 ~ 0.29, P = 0.88, I² = 63%; 表 3)。

表 3. AGTR1 A1166C 多态性对 PWV 影响的亚组分析

Table 3. Subgroup analysis for the effect of AGTR1 A1166C polymorphism on PWV

亚组	样本量	纳入研究文献序号	SMD	95% CI	效应模型	I ² (%)	P _h	总效应检验(P 值)
种族								
白种人	1262	12,14,17,23,25	0.02	-0.29 ~ 0.32	随机	86	0.00	0.91
亚洲人	435	22,24	0.33	0.06 ~ 0.60	固定	0	0.33	0.002
平均收缩压								
>145 mmHg	1115	14,17,22,24 ^a ,25	0.18	-0.14 ~ 0.49	随机	80	0.00	0.28
≤145 mmHg	582	12,23,24 ^b	-0.02	-0.34 ~ 0.29	随机	63	0.07	0.88

P_h 为异质性检验。a 为此篇文献中只纳入高血压组; b 为此篇文献中只纳入非高血压对照组。

3 讨论

本研究采用 Meta 分析的方法,以 PWV 为评价指标,探讨 RAS 基因多态中 AGTR1 A1166C 多态与动脉硬化的相关性。研究发现,AGTR1 A1166C 多态可能与亚洲人的动脉硬化相关。在亚洲人中,等位基因 C 的携带者 PWV 显著高于 AA 基因型,等位基因 C 会增加亚洲人群动脉硬化的风险,在白种人中则没有明显的相关性。

动脉硬化会增加心脏后负荷,减少冠状动脉灌注,引起动脉管壁机械疲劳,从而导致左心室肥厚、心肌缺血和心力衰竭,并可促进动脉粥样硬化和室壁瘤的形成^[16-17]。作为心血管事件的独立危险因素,其发病风险的评估对早期诊断、治疗以及心血管事件的一级预防有着重要的意义。

动脉硬化具有中度的遗传相关性,至今已发现多种基因与动脉硬化的发生发展相关^[4]。编码 RAS 各个组成成分的基因与动脉硬化相关性的研究较多,但是由于样本量、研究方法等差异,使结果缺乏一致性。血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)在肾素的作用下生成血管紧张素 I(angiotensin I, Ang I),进而在血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)催化下生成有活性的血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)。Ang II 通过与 AT1R 结合,调控细胞增殖、细胞外基质沉积和炎症,从而影响大动脉的结构和功能。AGTR1 A1166C 多态虽然位于 AT1R 基因的非编码区,但 Martin 等^[18]的研究证实,AGTR1 A1166C 多态与 AT1R 的密度相关,这是因为等位基因 C 的携带者体内 miR-115 与 AT1R mRNA 间的互补碱基对减少,miR-115 对 AT1R mRNA 翻译的抑制减低,从而使细胞膜上 AT1R 的密度增加。这一发现可以为临床研究发现的 AGTR1 A1166C 多态性与血管反应性增强^[19]、高

血压^[6,9,11]、急性心肌梗死^[20]和左心衰竭^[21]的相关性提供合理解释。近年来,关于 A1166C 多态性对动脉硬化影响的研究结果并不一致。Lajemi 等^[14]对欧洲高血压人群的研究发现,等位基因 C 倾向于增加 PWV,且不受年龄和血压因素的影响;这一研究结果在 Benetos 等人的 1 项病例对照研究和 1 项基于总体人群的随访研究都得到了证实^[10,15]。然而 Gardier 等^[9]针对重度高血压人群的研究得到了截然相反的结论,他们发现等位基因 C 倾向于降低 PWV。另外还有一些小样本的研究未发现 A1166C 多态性对动脉硬化有显著影响^[17]。通过 Meta 分析,在总体人群和白种人群中均未发现 AGTR1 A1166C 多态与 PWV 相关。对纳入的研究分析发现,各个研究的人群的平均年龄和血压水平存在很大的差异。衰老是动脉硬化最主要的影响因素。但是,多项研究已经证实,PWV 的增长与年龄并非呈线性关系,在 55 岁后,PWV 的增长速度明显加快^[22]。Lajemi 等^[14]的研究发现,PWV 随年龄增加的速度受到基因多态性的影响,等位基因 C 携带者在 50 岁以后其 PWV 随年龄增加的速度更快。但在我们纳入的研究中,只有 1 项研究的平均年龄在 55 岁以上。因此我们无法进一步根据年龄分组分析。亚洲人群亚组只纳入了 2 项研究,虽然发现了相关性,但由于样本量较小,结果的可信度较低。我们又根据血压水平进行了分组,但依然没有发现 A1166C 多态与 PWV 间的相关性。由于纳入研究的数量较少,我们无法进一步分析异质性的来源。

本研究有一定的局限性。首先,纳入研究数目较少,进行亚组分析时,每个亚组的研究数目更少,可能影响分析结果的统计效能,而且不能通过 Meta 回归分析进一步解释异质性的来源,对发表偏倚的评估也缺乏准确性。其次,纳入研究中大样本研究少,小样本研究的质量易受到各种因素的影响而导

致研究间异质性增加。

综上所述,基于目前 Meta 分析结果,我们发现 AGTR1 A1166C 多态可能与亚洲人的动脉硬化相关,等位基因 C 可能是亚洲人群 PWV 升高的危险因素。但是需要更多高质量大样本研究来进一步验证这些结论。

[参考文献]

- [1] Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 2010, 121(4): 505-511.
- [2] Liu W, Zhou J, Chen J, et al. Ambulatory arterial stiffness index and its role in assessing arterial stiffness in dialysis patients[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(6): 1297-1301.
- [3] Saiki A, Sato Y, Watanabe R, et al. The role of a novel arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(2): 155-168.
- [4] Logan JG, Engler MB, Kim H. Genetic determinants of arterial stiffness[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2015, 8(1): 23-43.
- [5] Aroor AR, Demarco VG, Jia G, et al. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 4: 161.
- [6] 潘绍义, 李利华, 张雷, 等. 血管紧张素 II 1 型受体 A1166C 多态与血压的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(7): 623-626.
- [7] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta 分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(4): 297-299.
- [8] Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review [J]. *J Evid Based Med*, 2015, 8(1): 2-10.
- [9] Gardier S, Vincent M, Lantelme P, et al. A1166C polymorphism of angiotensin II type 1 receptor, blood pressure and arterial stiffness in hypertension [J]. *J Hypertens*, 2004, 22(11): 2135-2142.
- [10] Benetos A, Giron A, Joly L, et al. Influence of the AGTR1 A1166C genotype on the progression of arterial stiffness: A 16-year longitudinal study[J]. *Am J Hypertens*, 2013, 26(12): 1421-1427.
- [11] Lee JA, Sohn JA, Hong YM. Polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor A1166C in Korean hypertensive adolescents[J]. *Korean Circ J*, 2008, 38(8): 405-410.
- [12] Mayer OJ, Filipovsky J, Pesta M, et al. Synergistic effect of angiotensin II type 1 receptor and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on arterial stiffness [J]. *J Hum Hypertens*, 2008, 22(2): 111-118.
- [13] Rehman A, Rasool AH, Naing L, et al. Influence of the angiotensin II type I receptor gene 1166A>C polymorphism on BP and aortic pulse wave velocity among Malays [J]. *Ann Hum Genet*, 2007, 71(Pt 1): 86-95.
- [14] Lajemi M, Labat C, Gautier S, et al. Angiotensin II type 1 receptor-153A/G and 1166A/C gene polymorphisms and increase in aortic stiffness with age in hypertensive subjects [J]. *J Hypertens*, 2001, 19(3): 407-413.
- [15] Benetos A, Gautier S, Ricard S, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients [J]. *Circulation*, 1996, 94(4): 698-703.
- [16] 陈贻珊, 李俊平, 孔振兴, 等. 动脉硬化对成年人心脏结构、功能及运动变化特征的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(11): 1140-1146.
- [17] Cwynar M, Gasowski J, Gluszevska A, et al. Blood pressure, arterial stiffness and endogenous lithium clearance in relation to AGTR1 A1166C and AGTR2 G1675A gene polymorphisms [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2016, 17(2): 1607587787.
- [18] Martin M, Buckenberger A, Jiang J, et al. The human angiotensin II type 1 receptor +1166 A/C polymorphism attenuates microRNA-155 binding [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(33): 24262-24269.
- [19] Goncharova L, Postnov AY, Sergutova NP. The estimation of the vascular status parameters, depending on the gene polymorphism carrier of the angiotensin II receptor type 1 considering the ethnicity of patients with AH [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35: 369.
- [20] Konopka A, Szperl M, Piotrowski W, et al. Polymorphisms of angiotensin II type 1 receptor gene and those of angiotensinogen point at culprit artery in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Gene*, 2012, 500(1): 148-150.
- [21] Zhang JA, Li JR, Qiao YJ. Association of AGTR1 gene A1166C polymorphism with the risk of heart failure: a meta-analysis [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3): 9163-9170.
- [22] Wen W, Luo R, Tang X, et al. Age-related progression of arterial stiffness and its elevated positive association with blood pressure in healthy people [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(1): 147-152.

(此文编辑 曾学清)