

基因多态性与高血压及钙拮抗剂疗效的相关性

高莉, 梁冰

(蚌埠医学院第一附属医院老年病科, 安徽 蚌埠 233000)

摘要: 高血压是广泛危害人类健康的慢性病之一, 随着基因分析技术的发展, 发现基因多态性与高血压的发病密切相关, 对高血压的预防具有早期警示作用; 钙离子拮抗剂具有稳定的降压效果, 但疗效具有明显的个体差异, 可能与遗传变异相关。本文在药物基因组学研究的基础上, 对基因多态性与高血压及钙拮抗剂疗效的相关性作一综述, 从而为高血压的个体化治疗提供依据。

关键词: 基因多态性; 高血压; 钙离子拮抗剂; 药物基因组学

中图分类号: R544.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2019)02-0210-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2019.02.025

高血压已成为全球重要的公共卫生问题, 在全球范围内影响了大约 10 亿人, 并且该疾病的流行程度正在稳步上升, 极大地危害了人类的健康^[1]。随着人类基因组学的不断发展, 基因多态性对高血压疾病发生及降压药物疗效的影响受到了全世界范围内学者的广泛关注。尽管当前临床上已有数种应用广泛的降压药物, 但能达到理想降压目标的高血压患者仅约三分之一^[2]。钙拮抗剂也叫钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB)是临床上普遍应用的抗高血压药之一, 能促使大部分轻、中度高血压患者达到较理想的血压水平, 但对于部分个体却存在明显的疗效差异。研究表明, 个体间遗传变异性是降压药物疗效差异的重要原因。近年来基于药物基因组学的高血压个体化治疗已成为当前医学界研究的热点, 本文将在此基础上讨论基因多态性对高血压及钙拮抗剂疗效的影响。

1 CYP3A 酶系对高血压及钙拮抗剂疗效的影响

1.1 CYP3A 酶系是人类细胞色素 P450 酶系中最丰富的亚族, 占肝脏中 P450 蛋白质含量的 30%~40%, CYP3A 酶系主要由以下四个亚型组成: CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7 和 CYP3A43, 其中 CYP3A4 和 CYP3A5 是人体中主要的药物代谢酶, 参与完成了半数以上临床常用药物的分解代谢。

1.2 CYP3A5 是 CYP3A 酶系中的主要成员。在对肾细胞中 CYP3A5 基因转录和翻译的观察中发现, CYP3A5 酶可催化皮质醇产生其 6 β -羟基代谢物, 其占人体 6 β -羟化酶活性的主要部分。而 6 β -羟化酶可能会引起动物体内钠和水潴留, 进而导致高血压的发生^[3]。同时有学者推测 CYP3A5*1 等位基因可能会增强人

类 CYP3A5 酶的活性, 从而产生更多的 6 β -羟基代谢物, 进一步影响血压的调节。目前已有相关研究证实肾移植患者中携带 CYP3A5*1 等位基因受试者的收缩压及舒张压均比 CYP3A5*3/*3 基因型患者高, 并且较高的高血压等级中 CYP3A5*1 的基因频率越高, 表明 CYP3A5*1 等位基因的存在是出现严重高血压的一个高危因素^[4]。以上研究证实了 CYP3A5 基因多态性对人类血压的影响, 同时目前已有大量研究表明 CYP3A5 基因多态性可能与多种钙拮抗剂疗效的差异相关。Xiang Q 等^[5]的研究发现, CYP3A5 基因多态性在非洛地平的药物动力学中起着重要的作用, CYP3A5*3 等位基因与增加非洛地平的药时曲线下面积(AUC)相关。目前有学者认为 CYP3A5*3 等位基因可导致拼接缺陷, 从而降低酶的活性, 导致体内血药浓度增加, 达到更好的降压效果。Huang Y 等^[6]的研究纳入了 76 例肾移植高血压患者, 予以口服氨氯地平(5 mg/d)4 周后, CYP3A5*3 等位基因携带者氨氯地平的降压疗效明显优于其他 CYP3A5 基因型患者 ($P < 0.05$)。但 Bhatnagar V 等^[7]并没有发现 CYP3A5 基因多态性与非洲裔美国人早期高血压患者在接受氨氯地平治疗时达到血压控制目标之间有任何联系。这与 Huang Y 等^[6]研究结果存在差异, 原因可能是血压的调节可能会受到种族遗传因素的影响, 因为 CYP3A5*3 等位基因在非裔美国人中并不常见, 因此这项研究的深度有限。以上研究表明 CYP3A5 基因多态性与钙离子拮抗剂疗效有密切的关系, 但钙离子拮抗剂的药理反应可能会受到种族因素的影响。

1.3 CYP3A4 是 CYP450 酶系中重要的组成部分, 有

基金项目: 蚌埠医学院研究生科研创新计划项目(Byycx1730)

第一作者简介: 高莉(1993-), 女, 医师, 研究方向: 老年心脑血管病, E-mail:321996009@qq.com

通信作者简介: 梁冰(1964-), 男, 副教授, 主任医师, 研究方向: 老年心脑血管病, E-mail:407281726@qq.com

研究表明 CYP3A4 基因多态性可能会影响其基因转录水平的调控,从而部分影响降压药物的疗效,该结论已得到相关研究者的验证。在肾移植病人应用氨氯地平控制血压的相关研究中发现,CYP3A4*1G*1G 基因型患者的舒张压下降值明显高于其他 CYP3A4 基因型的患者($P < 0.05$)^[6]。同时有研究显示 CYP3A4 基因多态性很大程度上决定了非裔美国人中氨氯地平疗效的差异性^[7]。以上研究均表明 CYP3A4 基因多态性与钙离子拮抗剂的降压疗效有关,但近年来相关研究的数量有限,仍需更多的临床实验进一步证实以上结论。同时当前对于 CYP3A4 基因多态性与高血压相关性研究更是少之又少,希望将来能有更多学者对此进行研究以弥补空缺。

2 钙通道受体基因多态性对高血压及钙拮抗剂疗效的影响

2.1 L型电压依赖型钙通道(L-VDCC)由5个亚基组成($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 β 、 δ 和 γ),其中 $\alpha 1$ 亚基与心血管系统疾病的发生密切相关。 $\alpha 1$ 亚基可进一步分为4种类型: $\alpha 1S$ 、 $\alpha 1C$ 、 $\alpha 1D$ 和 $\alpha 1F$,其中 $\alpha 1C$ 由CACNA1C基因编码,在心肌和血管平滑肌的电兴奋细胞中广泛表达, $\alpha 1C$ 亚基可通过影响钙通道的电压以及与CCB结合的敏感性,从而进一步影响人体血压的调节。目前Hu Z等^[8]的研究已初步证实CACNA1C基因能够影响汉族人群血压的调节。但当前关于CACNA1C基因多态性与高血压相关性的研究仍较缺乏,需要更多的学者进行更深入的研究。据报道,CACNA1C存在有62种基因多态性,其中527974G/A、rs2299661C/G等多态类型突变率高且与钙通道拮抗剂的降压疗效密切相关。Kamide K等^[9]在对161例原发性高血压患者进行的药物基因组学分析中发现,CACNA1C 527974 AA及GA基因型患者服用钙离子拮抗剂后收缩压及舒张压下降值明显高于GG基因型患者。同时在国内亦有相关研究得到了类似结论。Sun Q等^[10]研究了中国汉族人群中CACNA1C基因多态性与硝苯地平缓释片疗效的相关性,结果显示rs2299661C/C型的舒张压下降幅度明显高于rs2299661C/G、rs2299661G/G型($P < 0.05$)。

2.2 CACNB2基因编码了电压门控钙通道的 $\beta 2$ 亚基, $\beta 2$ 亚基与 $\alpha 1$ 亚单位相互作用形成的构象改变可参与钙通道的活动及血压平衡的调节。目前国内外已有大量研究证实了不同人群中CACNB2基因多态性与高血压发病的相关性。Simonyte S等^[11]的研究结果显示,CACNB2基因多态性与立陶宛青年高血压的高发病率显著相关。Hong GL等^[12]的研究表明CACNB2rs4373814基因多态性与中国汉族人群患高血压的风险增加密切相关。此外,Lin Y等^[13]在对中国少

数民族的相关研究中亦发现了CACNB2rs11014166基因多态性与收缩压升高的关联。但当前对于CACNB2基因多态性与钙拮抗剂疗效相关性的研究仍相对较少。李清贤等^[14]的研究显示,在使用非洛地平的104例原发性高血压患者中发现,CACNB2rs11014166 AA基因型患者服用钙离子通道阻滞药的降压有效率明显高于AT+TT基因型患者($P < 0.05$)。目前,对于CACNB2基因多态性与钙离子拮抗剂的相关性研究尚不充分,但可以确定CACNB2基因多态性对钙离子通道阻滞剂的代谢有着不可忽视的影响。

3 GNB3基因多态性对高血压及钙拮抗剂疗效的影响

3.1 鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G蛋白)是一种信号转导蛋白,通过与G蛋白偶联受体(GPCRs)相互作用,将细胞表面的信号转化为细胞反应。因此,任何影响G蛋白功能或表达的改变,都可能会对细胞信号转导产生强烈的影响,从而导致疾病的发生,包括高血压的发病。20世纪90年代末有研究发现在GNB3基因的第10个外显子中有一个GNB3 C825T基因多态性(rs5443)。该位点突变并不影响野生型G蛋白 $\beta 3$ 亚基氨基酸的排列顺序,但与GNB3-s拼接变异体的产生相关,并导致最终形成的G蛋白复合体比野生型G蛋白复合体活性更高。同时有研究表明血管加压素通过G $\beta 3$ 蛋白传递信号,因此推测该位点的突变可引起血管加压素敏感性的增强,从而进一步引起血压的升高。

3.2 到目前为止,一些研究已经评估了GNB3 C825T多态性与高血压的相关性,并报告了不同的发现。El Din Hemimi NS等^[15]的研究纳入了222名正常个体和216名原发性高血压患者,通过对GNB3基因rs5443C/T基因多态性进行的基因分析发现rs5443T等位基因携带者与rs5443C等位基因携带者相比,其患高血压的风险更大[优势比=1.5,95%置信区间(CI)=1.2~2.0]。许多研究人员已经尝试独立地在不同的人群中复制这些结果。其中一些研究报告了类似的结果,而另一些则没有复制出这些发现。据报道GNB3 825T等位基因的种族分布范围从20%~80%不等,因此不同的研究结果可能与种族的遗传异质性相关。Sousa AC等^[16]对1641名高加索人进行了病例对照研究,结果显示在高加索人中GNB3基因的C825T多态性与高血压的发生有显著的联系[优势比=1.275,95%置信区间(CI)=1.042~1.559, $P = 0.018$]。同时有相关荟萃分析总结了以上研究结果,Rong SL等^[17]的研究评估了总共75篇文章,评估了28369名患者和34933名对照个体,结果表明GNB3 C825T多态性只与高加索人高血压的高发病率有关,在亚洲及非洲人群中未有类似发现。

3.3 GNB3 C825T 基因多态性不仅与高血压的发生有关系,同时亦与钙拮抗剂对高血压的治疗效果关系密切。应剑等^[18]的研究纳入了 554 个原发性高血压患者给予硝苯地平控释片治疗, 15 d 后 GNB3 C825T CC 基因型患者收缩压的下降幅度比 T 等位基因携带者高 0.44 kPa ($P < 0.05$)。但亦有相关研究显示了不同的结论,Zhang ZL 等^[19]的研究表明氨氯地平组中患者的 GNB3 C825T 基因多态性与收缩压、舒张压均无明显关联。当前关于 GNB3 基因多态性与钙离子拮抗剂疗效的相关性仍存在争议,需要更多大样本的研究来进一步证实。

4 MDR1 基因多态性对高血压及钙拮抗剂疗效的影响

4.1 多耐药基因 1 (MDR1 基因,即 ABCB1 基因)编码了一种含磷糖蛋白(P-gp),该蛋白是一种 ATP 依赖型药物转运蛋白,通过消耗 ATP 将细胞内的药物转运到细胞外,从而降低细胞内的药物浓度。MDR1 是一种高度多态的转运体,超过 50 个单核苷酸多态性 (SNPs) 已被确定^[20]。其中 MDR1 C3435T 是众多研究中涉及最多的 SNPs,研究表明该基因变异是 MDR1 基因第 26 外显子中的 C 到 T 转换,属于一种摆动突变^[21]。该基因多态性已被证明可影响血压的调节,目前已有大量研究证实了 MDR1 基因多态性与高血压发病相关,同时可能影响降压药物的临床疗效。

4.2 Lacchini R 等^[22]的研究中发现了 MDR1 基因多态性与难治性高血压的相关性,结果显示 MDR1 C3435TCC 基因型患者与其他基因型患者相比在白天和夜间均具有较高的收缩压和舒张压 ($P < 0.01$)。这可能与功能性 T 等位基因可以降低 RNA 的稳定性及 P-糖蛋白底物的特异性相关。Zhang XW 等^[23]对于中国汉族人群 ABCB1 基因多态性与高血压的相关性亦进行了研究,以 1154 名汉族受试者为研究对象,结果表明 ABCB1 基因 3 个 SNP (rs17327624, rs3789243 和 rs4148734) 与收缩压升高显著相关,并且可能是女性人群特有的。推测这 3 个 SNP 可能影响 mRNA 的表达,从而导致血压的升高。总之,目前已有大量研究证实了 MDR1 基因多态性与高血压的相关性,但具体的影响机制仍需要进一步探讨。

4.3 目前有学者认为 MDR1 基因多态性可引起 P-gp 表达及转运活性的改变,从而影响降压药物的药动学参数,进一步导致疗效的个体差异。Sychev DA 等^[24]的前瞻性临床研究表明高血压患者中 MDR1 C3435T 基因型为 TT 者可以得到更好的氨氯地平的降压疗效与安全性和较少的不良反应,而 CC 基因型患者更容易出现不良反应和较差的降压效果。然而亦有部分研究得出了相反的结论,Guo C 等^[25]的研究表明 MDR1

C3435T 的遗传多态性对氨氯地平的血浆浓度有一定的影响,但对其抗高血压功效没有影响 ($P > 0.05$)。因此笔者认为民族差异或许可以一定程度上解释以上结果的不一致性,此外由于钙离子拮抗剂在体内由 P 糖蛋白和 BsEP 等多种转运蛋白共同转运,单个 P 糖蛋白的作用可能不足以影响钙拮抗剂的降压疗效,这还有待进一步探索。

5 ET-1 基因多态性对高血压及钙拮抗剂疗效的影响

5.1 内皮素(endothelin,ET)起初是从血管内皮细胞中分离出的一种活性多肽,具有强缩血管作用,是维持血压平衡的重要因子。研究发现内皮素家族由三个成员组成:ET-1、ET-2、ET-3。其中 ET-1 是内皮素家族中的主要成员,是一种强缩血管因子^[26]。有研究显示 ET-1 在高血压患者中的含量明显高于正常人群,且随着血压的升高 ET-1 含量呈现逐渐升高趋势 ($P < 0.05$)^[27]。说明 ET-1 在血压的平衡中起重要作用。目前已发现 ET-1 基因上有 95 个单核苷酸多态性位点(SNP),其中 rs5370 位点是目前国内外学者研究较多的多态位点。Rankinen T 等^[28]的研究发现 rs5370 位点的 TT 基因型及 GT 基因型者患高血压的风险分别是 GG 基因型者的 2.17 倍及 1.93 倍。同时国内亦有相关研究表明海南黎族高血压患者与健康对照组相比,rs5370 位点 GT 基因型分布频率明显升高(53.1% VS 37.3%, $P < 0.5$),因此认为 rs5370 位点 GT 基因型可能是血压升高的易感基因型^[29]。

5.2 目前已有研究表明了 ET-1 与钙离子拮抗剂降压疗效的相关性。但对于 ET-1 基因多态性与降压药物疗效的研究仍十分不足,并且在方正旭^[30]的研究中发现,硝苯地平无论是在降低收缩压的效果还是降低舒张压的效果方面,均与 ET-1 基因 rs5370 基因多态性没有相关性。这可能是与 ET-1 基因 rs5370 多态性位点并没有位于基因的调控区域有关,该位点突变对 ET-1 的功能及结构可能并没有产生影响。但该基因多态性可能会对前内皮素原转录本的加工产生影响,从而影响血浆中 ET-1 的含量,进一步影响血压的调节,因此目前仍需要更多的临床研究来验证以上研究结果。

6 小结

随着基因分析技术的发展,高血压及钙拮抗剂疗效与基因多态性的关系逐渐被阐明。高血压与基因多态性的相关性研究可为高血压的诊断及预防提供依据。同时,十余年来,通过多地研究人员对抗高血压药物基因组学的研究,我们对基因变异与降压药物的差异反应的关联性有了进一步了解。但截至目前,尚没有达成普遍共识用于统一指导相关个体化治疗。因此为了推进抗高血压药物基因组学发展,改变“尝试和

错误”的传统高血压治疗方法,需要不同种族和地区的学者进行广泛深入的合作,扩大样本量,制定统一的科学的实验方案,进行准确的基因组学分析,得到一致的研究结果,真正达到精准的高血压个体化治疗。

参考文献:

- [1] 金来润,范静宜,王仲男,等. 中国大陆地区吡达帕胺联合氨氯地平治疗高血压合并冠心病的 Meta 分析[J]. 右江民族医学院学报, 2018,40(4):367-370,376.
- [2] Thoenes M,Neuberger HR,Volpe M,et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective[J]. *Journal of Human Hypertension*,2010,24(5):336-344.
- [3] Li Z,Chen P,Zhou T,et al. Association between CYP3A5 genotypes with hypertension in Chinese Han population: A case-control study[J]. *Clinical and Experimental Hypertension*,2017,39(3):235-240.
- [4] Ferrarresso M,Turolo S,Ghio L,et al. Association between CYP3A5 polymorphisms and blood pressure in kidney transplant recipients receiving calcineurin inhibitors[J]. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2011, 33 (6): 359-365.
- [5] Xiang Q,Li C,Zhao X. The influence of CYP3A5* 3 and BCRPC421A genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of felodipine in healthy Chinese volunteers[J]. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*,2017,42(3): 345-349.
- [6] Huang Y,Wen G,Lu Y,et al. CYP3A4* 1G and CYP3A5* 3 genetic polymorphisms alter the antihypertensive efficacy of amlodipine in patients with hypertension following renal transplantation[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*,2017,55(2):109-118.
- [7] Bhatnagar V,Garcia EP,O'Connor DT,et al. CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms and blood pressure response to amlodipine among African-American men and women with early hypertensive renal disease[J]. *American Journal of Nephrology*,2010,31(2):95-103.
- [8] Hu Z,Liu F,Li M,et al. Associations of Variants in the CACNA1A and CACNA1C Genes With Longitudinal Blood Pressure Changes and Hypertension Incidence: The GenSalt Study[J]. *American Journal of Hypertension*, 2016,29(11):1301-1306.
- [9] Kamide K,Yang J,Matayoshi T,et al. Genetic polymorphisms of L-type calcium channel alpha1C and alpha1D subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effects of L-type dihydropyridine calcium-channel blockers[J]. *Circulation Journal*, 2009, 73(4): 732-740.
- [10] Sun Q,Li QX,Song XF,et al. Impact of CACNA1C polymorphisms on antihypertensive efficacy of calcium channel blocker[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*,2012,40(1):3-7.
- [11] Simonyte S,Kuciene R,Dulskiene V,et al. Association between ATP2B1 and CACNB2 polymorphisms and high blood pressure in a population of Lithuanian children and adolescents: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*,2018,8(7):e019902.
- [12] Hong GL,Chen XZ,Liu Y,et al. Genetic variations in MOV10 and CACNB2 are associated with hypertension in a Chinese Han population[J]. *Genetics and Molecular Research*,2013,12(4):6220-6227.
- [13] Lin Y,Lai X,Chen B,et al. Genetic variations in CYP17A1, CACNB2 and PLEKHA7 are associated with blood pressure and/or hypertension in She ethnic minority of China[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219 (2): 709-714.
- [14] 李清贤,孙倩,宋喜发,等. CACNB2 基因多态性与钙离子通道阻滞剂降压疗效的相关性研究[J]. *医学研究杂志*,2012,41(3):46-49.
- [15] El Din Hemimi NS,Mansour AA,Abdelsalam MM. Prediction of the Risk for Essential Hypertension among Carriers of C825T Genetic Polymorphism of G Protein $\beta 3$ (GNB3) Gene[J]. *Biomark Insights*,2016,11:69-75.
- [16] Sousa AC,Reis RPD,Pereira A,et al. The genetic variant C825T of the beta 3 subunit of G protein is associated with hypertension in a Portuguese population[J]. *Rev Port Cardiol*,2018,37(6):499-507.
- [17] Rong SL,Zheng JZ,Wang XL,et al. Association of G-protein $\beta 3$ subunit C825T polymorphism with essential hypertension: evidence from 63729 subjects[J]. *Journal of Human Hypertension*,2017,31(8):511-514.
- [18] 应剑,冯雁,黄爱群,等. G 蛋白 $\beta 3$ 亚基基因 (GNB3) C825T 多态性影响硝苯地平控释片 15d 降压幅度[J]. *中国药理学通报*,2003(9):1013-1016.
- [19] Zhang ZL,Li HL,Wen ZP,et al. Influence of G-protein β -Polypeptide 3 C825T Polymorphism on Antihypertensive Response to Telmisartan and Amlodipine in Chinese Patients[J]. *Chinese Medical Journal*, 2016, 129 (1): 8-14.
- [20] Yue Q, Xiong B, Chen L, et al. MDR1 C3435T polymorphism and childhood acute lymphoblastic leukemia susceptibility: an updated meta-analysis [J]. *Biomed Pharmacother*,2015,69:76-81.
- [21] Manna I,Gambardella A,Labate A,et al. Polymorphism of the multidrug resistance 1 gene MDR1/ABCB1 C3435T and response to antiepileptic drug treatment in temporal lobe epilepsy[J]. *Seizure*,2015,24:124-126.
- [22] Lacchini R,Figueiredo VN,Demacq C,et al. MDR-1 C3435T polymorphism may affect blood pressure in resistant hypertensive patients independently of its effects on aldosterone release[J]. *JRAAS*, 2014, 15 (2): 170-176.

- of innate inflammation and immunity by interleukin-37 [J]. *European Journal of Immunology*, 2016, 46 (5): 1067-1081.
- [21] Zeng M, Dang W, Chen B, et al. IL-37 inhibits the production of pro-inflammatory cytokines in MSU crystal-induced inflammatory response[J]. *Clinical Rheumatology*, 2016, 35(9): 2251-2258.
- [22] 吴万通, 罗悦晨, 王伟强, 等. IL-37 抑制脂多糖诱导的小鼠树突状细胞活化[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(4): 433-436, 442.
- [23] Zhao JJ, Pan QZ, Pan K, et al. Interleukin-37 mediates the antitumor activity in hepatocellular carcinoma: role for CD57⁺ NK cells[J]. *Sci Rep*, 2014, 4(7503): 5177.
- [24] Gao W, Kumar S, Lotze MT. Innate immunity mediated by the cytokine IL-1 homologue 4 (IL-1H4/IL-1F7) induces IL-12-dependent adaptive and profound antitumor immunity[J]. *Journal of Immunology*, 2003, 170 (1): 107-113.
- [25] Wang WQ, Zhao D, Zhou YS, et al. Transfer of the IL-37b gene elicits anti-tumor responses in mice bearing 4T1 breast cancer [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2015, 36(4): 528-534.
- [26] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis [J]. *Nature*, 2011, 473 (7347): 298-307.
- [27] Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis[J]. *Seminars in Oncology*, 2002, 29(6 Suppl 16): 15-18.
- [28] Ge G, Wang A, Yang J, et al. Interleukin-37 suppresses tumor growth through inhibition of angiogenesis in non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2016, 35: 13.
- [29] Tong Z, Yang X O, Yan H, et al. A protective role by interleukin-17F in colon tumorigenesis [J]. *PloS One*, 2012, 7(4): e34959.
- [30] Yuan J, Zhang F, Niu R. Multiple regulation pathways and pivotal biological functions of STAT3 in cancer[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 17663.
- [31] Wang S, An W, Yao Y, et al. Interleukin 37 Expression Inhibits STAT3 to Suppress the Proliferation and Invasion of Human Cervical Cancer Cells [J]. *Journal of Cancer*, 2015, 6(10): 962-969.
- [32] 张国庆, 汤成泳, 谭婧宇, 等. IL-37 抑制体外培养的 SMMC-7721 肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(10): 1301-1305.
- [33] Jiang Y, Wang Y, Liang L, et al. IL-37 mediates the anti-tumor activity in renal cell carcinoma[J]. *Medical Oncology*, 2015, 32(11): 250.

收稿日期: 2018-12-13; 修回日期: 2019-01-24

(上接第 213 页)

- [23] Zhang XW, Yang JL, Liang W, et al. Genetic association study of ABCB1 gene polymorphisms with hypertension in Han Chinese population [J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2016, 20 (17): 3661-3671.
- [24] Sychev DA, Shih NV, Kalle EG, et al. Pharmacogenetic approaches to predicting the efficiency and safety of amlodipine in patients with arterial hypertension [J]. *Biomed Khim*, 2017, 63(5): 432-439.
- [25] Guo C, Pei QI, Tan H, et al. Effects of genetic factors on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in primary hypertensive patients [J]. *Biomedical Reports*, 2015, 3(2): 195-200.
- [26] Georgianos PI, Agarwal R. Endothelin A receptor antagonists in diabetic kidney disease [J]. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2017, 26(5): 338-344.
- [27] 董艳丽. 原发性高血压患者血清 hs-CRP、ADPN、NO 和 ET-1 水平的变化研究 [J]. *现代诊断与治疗*, 2018, 29 (5): 780-782.
- [28] Rankinen T, Church T, Rice T, et al. Effect of endothelin 1 genotype on blood pressure is dependent on physical activity or fitness levels [J]. *Hypertension*, 2007, 50(6): 1120-1125.
- [29] 王镇, 张勇, 吴慧, 等. ET-1 基因多态性与海南黎族人原发性高血压的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34 (17): 4790-4792.
- [30] 方正旭. ET-1、eNOS 基因多态性与江西汉族人群原发性高血压及硝苯地平降压疗效的相关性研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2016.

收稿日期: 2018-09-25; 修回日期: 2018-11-01