

· 论著 ·

ADRB1 和 ACE 基因多态性与左心室肥厚的相关性研究

张毅¹ 顾铭霞²

(1. 南通大学附属医院心血管内科, 江苏 南通 226006; 2. 南京市中心医院心血管内科, 江苏 南京 211800)

【摘要】目的 探讨原发性高血压(EH)左心室肥厚(LVH)患者中 β_1 肾上腺素受体(ADRB1)、血管紧张素转换酶(ACE)基因多态性的作用。**方法** 根据《中国高血压防治指南》(2018年修订版)选取EH住院患者80例,对EH患者进行心脏超声检查,分为LVH(LVH+)组33例和非LVH(LVH-)组47例。收集两组患者临床资料,取外周血使用基因芯片技术检测各自的基因多态性位点,比较两组患者性别、年龄、体重指数、肝肾功能、血糖、血脂以及基因型和等位基因频率。**结果** 两组间性别、年龄、体重指数、空腹血糖、高密度脂蛋白胆固醇、肝功能及血压等比较无显著性差异($P>0.05$)。LVH+组ADRB1 CC基因型及C等位基因频率高于LVH-组($P<0.05$),LVH+组ACE ID基因型频率及D等位基因频率高于LVH-组($P<0.05$)。ADRB1与ACE敏感基因型联合分析,联合基因型分布频率在LVH+组与LVH-组间无显著性差异($P>0.05$)。**结论** ADRB1 C/G多态性与LVH发病相关,CC基因型及C等位基因携带可能是LVH发病危险因素;ACE L/D多态性与LVH发病相关,ID基因型及D等位基因携带可能是LVH发病危险因素;ADRB1与ACE基因的敏感基因型联合作用对LVH发病可能无协同作用。

【关键词】 β_1 肾上腺素受体;血管紧张素转换酶;基因多态性;左心室肥厚

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.07.020

The Relationship of Gene Polymorphism in ADRB1 and ACE with Left Ventricular Hypertrophy

ZHANG Yi¹, GU Mingxia²

(1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226006, Jiangsu, China; 2. Department of Cardiology, Nanjing Central Hospital, Nanjing 211800, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective To investigate the role of β_1 -adrenergic receptor (ADRB1) and angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphisms in patients with essential hypertension (EH) and left ventricular hypertrophy (LVH). **Methods** According to Chinese Guidelines for Hypertension Prevention and Treatment (2018 Revision), 80 inpatients with EH were selected and divided into LVH group (33 cases) and non-LVH group (47 cases) by cardiac ultrasound. Clinical data of the two groups were collected, and peripheral blood was collected to detect gene polymorphism of the two groups using gene chip technology. Gender, age, body mass index (BMI), liver and kidney function, blood glucose, blood lipid, genotype and allele frequency of the two groups were compared. **Results** There were no significant differences in gender, age, BMI, fasting blood glucose, high-density lipoprotein cholesterol, liver function and blood pressure between the two groups ($P>0.05$). The frequency of ADRB1 CC genotype and C allele in LVH+ group was higher than that in LVH- group ($P<0.05$), the frequency of ACE ID genotype and D allele in LVH+ group were higher than those in LVH- group ($P<0.05$). Combined analysis of ADRB1 and ACE sensitive genotypes showed no significant difference in distribution frequency between LVH+ group and LVH- group ($P>0.05$). **Conclusion** ADRB1 C/G polymorphism is associated with LVH, CC genotype and C allele may be risk factors for LVH. ACE L/D polymorphism is associated with LVH, and ID genotype and D allele may be risk factors for LVH. The sensitive genotype's combination of ADRB1 and ACE gene may have no synergistic effect on LVH.

【Key words】 β_1 -adrenergic receptor; Angiotensin converting enzyme; Gene polymorphism; Left ventricular hypertrophy

原发性高血压(essential hypertension, EH)是中国最常见的慢性疾病之一,左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)是一系列心脑血管事件如心力衰竭、心律失常、脑卒中及猝死等的独立危险因素^[1]。

据统计在中国中老年EH患者中近半数合并LVH,合并LVH患者心脑血管疾病发病率及死亡率显著增加。尽管EH是LVH的重要危险因素,但单纯控制血压不足以使心肌肥厚得到逆转,且部分LVH可出现在EH

之前,可见心肌肥厚的产生涉及除血压以外的其他致病因素。研究表明遗传因素对左心室质量有显著影响^[2],约占非血压因素的 60%。近年随着基因芯片技术、分子遗传学技术的快速发展,识别 LVH 易感基因的研究受到广泛关注。交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 是 LVH 发生发展的重要通路,调控这两个系统的关键基因是 β_1 肾上腺素受体 (β_1 -adrenergic receptor, ADRB1) 基因和血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 基因。

ADRB1 基因定位于染色体 10q24-q26,于 1987 年从人体胎盘互补脱氧核糖核酸 (complementary deoxyribonucleic acid, cDNA) 文库中克隆出,主要由 3 个部分组成:86 bp 的 5' 非翻译区,900 bp 的 3' 非翻译区和 447 个氨基酸残基组成的蛋白质开放阅读框。ADRB1 是一种 G 蛋白耦联受体,在人体心肌细胞膜中大量表达^[3]。目前研究较多的 ADRB1 基因单核苷酸多态性位点是 Arg389Gly,根据 Arg389Gly 多态性位点核苷酸序列 G1165C 点突变碱基的改变,可形成 3 种基因型:野生型/不敏感型 (Gly/Gly, GG)、杂合型/中间敏感型 (Arg/Gly, CG) 及突变型/敏感型 (Arg/Arg, CC)。

ACE 基因位于第 17 号染色体 17q23 上,基因全长 44 769 bp,包括 26 个外显子和 25 个内含子。ACE 是一种羧基肽酶,广泛分布于全身各组织,以肺毛细血管内皮细胞分布最多^[4]。目前对 ACE 基因多态性研究较多的是 I/D 多态性,由第 16 内含子中插入或缺失一段重复序列 DNA 片段所决定,可形成 3 种不同的基因型:均含有插入片段的基因型为插入型纯合子 (II 型),均含有缺失片段的基因型为缺失型纯合子 (DD 型),既含有插入片段又含有缺失片段的基因型为杂合子 (ID 型)。

目前国内外对 ADRB1、ACE 基因多态性与 LVH 的相关性研究众多,但结论各异,同时 ADRB1 基因与 ACE 基因协同作用在 LVH 发生发展过程中的影响国内外鲜有报道。本研究应用基因芯片技术检测 LVH 组与非 LVH 组 ADRB1 基因及 ACE 基因多态性位点,并分析各组的基因型及等位基因频率分布差异,同时通过基因多态性联合分析探究 ADRB1、ACE 基因相互作用与 LVH 的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月—2021 年 1 月南京市中心医院心内科住院病例,根据《中国高血压防治指南》(2018 年修订版)EH 最新诊断标准:在未使用降压药物的情

况下,非同日 3 次测量诊室血压,收缩压 ≥ 140 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 和/或舒张压 ≥ 90 mm Hg;既往有 EH 病史,目前正在使用抗高血压药,虽血压 $< 140/90$ mm Hg,仍诊断为 EH^[5]。所有入选者排除继发性高血压、肥厚型心肌病、心脏瓣膜病、冠心病、充血性心力衰竭、糖尿病、先天性心脏病、严重肝肾疾病、脑卒中等。共入选 EH 患者 80 例(男性 51 例,女性 29 例),平均年龄为 (72 \pm 12) 岁。根据有无 LVH,将 EH 患者分为 EH 伴 LVH (LVH+) 组 33 例(男性 22 例,女性 11 例),平均年龄为 (75 \pm 11) 岁;EH 不伴 LVH (LVH-) 组 47 例(男性 29 例,女性 18 例),平均年龄为 (70 \pm 13) 岁。

1.2 研究方法

1.2.1 测定临床指标

所有入选患者均常规询问病史并进行全面体格检查,测量身高、体重,计算体重指数 (body mass index, BMI) [$BMI (kg/m^2) = \text{体重}/\text{身高}^2$]。血压测量以静坐休息 15 min 后,3 次坐位右上臂血压的平均值作为最终血压值。禁食 10 h 以上,于次日清晨采空腹血进行生化分析,内容包括:空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、肝肾功能、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 和甘油三酯 (triglyceride, TG) 水平。

1.2.2 LVH 的测定

对所有入选者进行心脏超声检查,连续测量 3 个心动周期左心室舒张末期内径 (left ventricular internal diastolic dimension, LVIDd)、室间隔厚度 (interventricular septum thickness, IVST) 及左心室后壁厚度 (left ventricular posterior wall thickness, LVPWT),取其平均值。体表面积 (body surface area, BSA) 采用 Stevenson 公式计算: $BSA (m^2) = 0.006 1 \times \text{身高} + 0.012 8 \times \text{体重} - 0.152 9$ 。根据 Devereux 校正公式,计算左心室质量 (left ventricular mass, LVM) $\{ LVM (g) = 1.04 \times [(LVIDd + IVST + LVPWT)^3 - LVIDd^3] \times 0.8 + 0.6 \}$ 和左心室质量指数 (left ventricular mass index, LVMI) [$LVMI (g/m^2) = LVM/BSA$]。采用 2018 年欧洲高血压协会 LVH 的诊断标准^[6]:男性 $LVMI \geq 115 g/m^2$ 、女性 $LVMI \geq 95 g/m^2$ 。

1.2.3 基因芯片分析流程

(1)DNA 提取:取外周静脉血 2 mL,乙二胺四乙酸抗凝,应用全基因组 DNA 提取试剂盒法提取 DNA。(2)检测流程:①准备反应液 TaqMan™ OpenArray™ Genotyping Master Mix;②将反应液分别分

装在 96 孔板中,每个反应孔 3 μL ;③按照 96 孔板排版信息将 3 μL 样本 DNA、阳性对照品、阴性对照样本加入 96 孔板中,孔板封膜,瞬时离心 5 s;④按照 384 孔板排版信息,使用 12 通道移液枪将 5 μL 的反应混合物从 96 孔板转移至 384 孔板,吸取前吹打混匀数次,封上铝膜,离心;⑤将制备好的 384 孔反应混合板在 Accufill 仪器上完成芯片加载;⑥仅触摸芯片边缘,轻轻地将加入样本的芯片放入印版压力机中,将 lid (泡沫面朝下)放在位于压板机中的芯片上,确保盖子与芯片对齐,缺口端朝向序列号,且芯片和 lid 摆放到位,拉下手柄开始密封,状态指示灯将绿色闪烁 20 s,然后变为稳定的绿色,表示芯片已密封完成,松开手柄,抓住外壳的边缘部分,从压力机上取下密封的芯片;⑦注射浸液,将浸入式液体注射器针头插入密封盒末端的注射口(填充口),倾斜外壳,然后缓慢持续地将芯片完全浸没,从 lid 的顶部和底部取下保护膜;⑧将密封好的芯片放入 QuantStudio 12K 芯片托架中,

上机操作;⑨将结果保存并导入 TaqMan[®] Genotyper Software 进行分析。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件包作统计学处理,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料以百分比 (%) 表示,采用计数法计算 LVH + 组及 LVH - 组的基因型和等位基因频率。遗传平衡检验采用哈迪-温伯格定律。LVH + 组及 LVH - 组基因型和等位基因频率之间的比较用 χ^2 检验,两组间肝肾功能、血脂、血糖等进行独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 LVH + 组和 LVH - 组临床资料的比较

LVH + 组的 TC、LDL-C 及肌酐值与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$);两组间的性别构成、年龄差异、BMI、FBG、HDL-C、肝功能及血压水平等无显著性差异 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 临床资料比较

临床特征	LVH + 组 ($n = 33$)	LVH - 组 ($n = 47$)	t/χ^2	P
性别(男/女)	22/11	29/18	0.207	0.649
年龄/岁	75 \pm 11	70 \pm 13	1.546	0.126
BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	24.40 \pm 2.76	24.53 \pm 3.70	0.190	0.850
FBG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	5.25 \pm 0.85	5.07 \pm 0.83	0.958	0.341
TC/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.34 \pm 0.95	3.92 \pm 0.98	2.633	0.010
LDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.54 \pm 0.66	1.96 \pm 0.82	2.400	0.019
HDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.19 \pm 0.34	1.33 \pm 0.52	1.386	0.170
TG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.33 \pm 0.60	1.41 \pm 0.65	0.548	0.585
ALT/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	19.27 \pm 13.82	16.83 \pm 12.11	0.838	0.404
Cr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	85.00 \pm 18.85	72.23 \pm 15.39	3.328	0.001
收缩压/mm Hg	166 \pm 18	169 \pm 18	0.626	0.533
舒张压/mm Hg	96 \pm 12	96 \pm 9	0.280	0.780

注:ALT,谷丙转氨酶;Cr,肌酐。

2.2 LVH + 组和 LVH - 组 ADRB1 基因型和等位基因频率比较

对两组中各基因型分布作遗传平衡检测,均符合哈迪-温伯格定律。LVH + 组与 LVH - 组 ADRB1 基因 C/G 多态性比较,基因型频率在两组间的分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$);进行 ADRB1 基因型的两两比较,

LVH + 组 CC 基因型频率高于 LVH - 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);两组 C 等位基因频率比较, LVH + 组高于 LVH - 组 (84.8% vs 70.2%),差异有统计学意义 ($P < 0.05$);这表明 ADRB1 基因 C/G 多态性 C 等位基因可能与 EH 患者 LVH 的发病存在相关性,是 LVH 发病的危险因素。见表 2。

表 2 ADRB1 基因多态性比较

分组	ADRB1 基因型频率/[%(n)]			χ^2	P	ADRB1 等位基因频率/[%(n)]		χ^2	P
	CC	CG	GG			C	G		
LVH + 组 ($n = 33$)	69.7% (23)	30.3% (10)	0	4.127	<0.05	84.8% (56)	15.2% (10)	4.586	<0.05
LVH - 组 ($n = 47$)	46.8% (22)	46.8% (22)	6.4% (3)			70.2% (66)	29.8% (28)		

2.3 LVH + 组和 LVH - 组 ACE 基因型和等位基因频率比较

对两组中各基因型分布作遗传平衡检测,均符合

哈迪-温伯格定律。LVH + 组与 LVH - 组 ACE 基因 I/D 多态性比较,基因型频率在两组间的分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$);进行 ACE 基因型的两两比较,

显示 LVH + 组 ID 基因型频率高于 LVH - 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组 D 等位基因频率比较, LVH + 组高于 LVH - 组 (57.6% vs 38.3%), 差异有

统计学意义 ($P < 0.05$); 这表明 ACE 基因 I/D 多态性 D 等位基因可能与 EH 患者 LVH 的发病存在相关性, 是 LVH 发病的危险因素。见表 3。

表 3 ACE 基因多态性比较

分组	ACE 基因型频率/[%(n)]			χ^2	P	ACE 等位基因频率/[%(n)]		χ^2	P
	II	ID	DD			I	D		
LVH + 组 (n = 33)	12.1% (4)	60.6% (20)	27.3% (9)	7.625	<0.05	42.4% (28)	57.6% (38)	5.797	<0.05
LVH - 组 (n = 47)	40.4% (19)	42.6% (20)	17.0% (8)			61.7% (58)	38.3% (36)		

2.4 ADRB1 及 ACE 基因多态性的联合分析

对 LVH + 组与 LVH - 组中 ADRB1 CC 基因型与 ACE ID 基因型的联合分析, 显示联合基因型在两组中

分布频率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 这表明两种敏感基因型的联合作用与 EH 患者 LVH 的发病无明显相关性, 两种基因间可能不存在协同作用。见表 4。

表 4 ADRB1 CC 基因型与 ACE ID 基因型联合比较

分组	CC + ID 基因型频率/[%(n)]	其他/[%(n)]	χ^2	P
LVH + 组 (n = 33)	36.4% (12)	63.6% (21)	2.213	>0.05
LVH - 组 (n = 47)	21.3% (10)	78.7% (37)		

3 讨论

EH 患者发生心肌肥厚的原因包括多种血流动力学和非血流动力学因素, 虽然血压升高是主要决定因素, 但神经体液和遗传因素、肥胖、糖尿病等均可能参与心肌肥厚的发生发展。研究表明, 交感神经系统兴奋后通过激活心肌细胞表达的 β 和 α 肾上腺素受体引起心肌肥厚; 此外, 交感神经兴奋释放的儿茶酚胺可促进心肌蛋白合成及间质胶原沉积而发生心肌纤维化, 最终导致心肌肥厚。RAAS 活性对 EH 患者 LVH 的发展和消退亦具有显著作用^[7], 其中血管紧张素 II 是 RAAS 的关键效应因子, 具有升高血压、收缩血管、促进细胞生长和血管生成、增强交感神经活性、促进醛固酮分泌及水钠潴留等作用。研究表明, 在合并 EH 的动物模型中, 血管紧张素 II 作用于血管紧张素 II 1 型受体发挥增强炎症及氧化应激反应、促进细胞凋亡等作用, 最终导致心肌肥厚和心肌纤维化^[8]。此外, 醛固酮水平升高也可导致心肌胶原蛋白合成增多、心肌间质纤维化, 最终引起心肌肥厚^[9]。ADRB1、ACE 基因是交感神经系统和 RAAS 中关键的调控基因, 二者基因多态性参与 LVH 的发生发展过程。

3.1 ADRB1 基因与 LVH 的相关性

动物研究证实 ADRB1 基因 C 等位基因可增强 β 肾上腺素受体对激动剂刺激的反应, 转染 ADRB1 基因 C 等位基因的细胞对激动剂刺激的活性大约是转染 ADRB1 基因 G 等位基因细胞的 200%^[10], 提示 C/G 多态性位点具有功能上的重要性。另有研究^[11]表明, 对 ADRB1 的慢性刺激可导致转基因小鼠出现心肌肥厚和心力衰竭, 在心力衰竭患者中表现为疾病进展。国内张永林等^[12]选取 EH 伴心肌肥厚 113 例、EH 不

伴心肌肥厚 114 例及正常对照 115 例, 研究 ADRB1 基因多态性对 EH 患者心肌肥厚的影响。结果表明 ADRB1 基因 C/G 多态性参与 EH 患者心肌肥厚的发生和肥厚程度的调节, C 等位基因携带者发生心肌肥厚的风险更高且 LVMI 更大。

本研究对 ADRB1 基因 C/G 多态性进行检测, 分析其在 LVH + 组与 LVH - 组中基因型及等位基因频率分布差异, 结果显示 LVH + 组 CC 基因型分布频率明显高于 LVH - 组 ($P < 0.05$), LVH + 组与 LVH - 组 C 等位基因频率分别为 84.8% 和 70.2%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 C 等位基因携带可能是导致 EH 患者发生 LVH 的危险因素。

3.2 ACE 基因与 LVH 的相关性

国内外学者对 ACE 基因多态性与 LVH 关系研究基本一致, 认为 EH 患者发生 LVH 与 ACE DD 基因型密切相关。Cosensio-Martin 等^[13]研究表明, DD 基因型与较高的 LVH 患病率相关 [II (13.0%)、ID (34.1%)、DD (46.5%)], $P < 0.05$, DD 基因型携带者发病风险增加。Fajar 等^[14]进行的一项荟萃分析研究显示, ACE I/D 的 D 等位基因和 DD 基因型与 LVH 的风险增加显著相关, I 等位基因与 LVH 的风险降低相关, 而 II 和 ID 基因型与 LVH 风险无关。Bahramali 等^[15]进行的一项病例对照研究, 在合并射血分数保留的心力衰竭的 EH 患者中 ACE D 等位基因可能与 LVH 发生相关, 提示 EH 患者射血分数保留的心力衰竭的发生与遗传因素有关, 并可能成为该疾病未来的风险预测因子。

本研究发现, LVH + 组与 LVH - 组间 ACE 基因各基因型分布频率差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), ID

基因型分布频率在 LVH + 组明显高于 LVH - 组; LVH + 组与 LVH - 组 D 等位基因频率分别为 57.6% 和 38.3%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 D 等位基因可能是导致 EH 患者发生 LVH 的危险因素。但国外 Lindpaintner 等^[16] 研究显示 ACE 基因型与 LVH 患病率无关, 携带 DD、ID 和 II 基因型受试者 LVH 患病率分别为 15.6%、13.6% 和 15.6%, 差异均无统计学意义。考虑因为 Lindpaintner 等^[16] 选择的研究对象是无心脏疾病的正常人群, 笔者研究团队选择的是 EH 患者。此外, 研究对象的种族、地域分布差异也可能是导致研究结果不一致的原因。

3.3 联合基因检测与 EH 及 LVH 的相关性

国内学者通过研究 ACE、 α -内收蛋白基因联合作用与 LVH 的关系, 发现同时携带 ACE D 等位基因的患者 LVMI 与 α -内收蛋白的基因型有关, TT 基因型 LVMI 最大, 从而证实了 ACE 基因及 α -内收蛋白基因间存在联合作用。而国内外对 ADRB1、ACE 基因联合作用与 LVH 发生发展的相关性尚无报道, 本实验对 ADRB1 与 ACE 基因的敏感基因型进行联合分析, 结果显示 ADRB1 CC 基因型联合 ACE ID 基因型在 LVH + 组与 LVH - 组间分布频率无统计学差异, 提示二者基因型的联合作用对 LVH 的发病可能不存在协同作用。

研究数据^[17] 表明, 多种遗传变异对 LVM 都具有一定的效应, 参与 LVM 的调控。易感基因联合作用可能导致 LVH 发病风险显著上升, 加大疾病的诊治难度。考虑可能存在多个 LVH 相关的易感基因, 这些基因可能单独或联合作用, 还可能与传统易感因素共同作用增加 LVH 的危险性, 因此研究这些相关基因多态性与 LVH 发生发展之间的关系具有重要意义。本研究未能证实 ADRB1 与 ACE 基因联合作用对 LVH 的影响, 考虑可能存在其他混杂因素影响, 同时本研究样本量较少, 期待未来更大样本量的数据探讨基因多态性以及联合基因对 LVH 发生发展的影响, 以利于识别 EH 患者 LVH 遗传基因的易感性及评估遗传风险, 为 EH 患者 LVH 的防治提供理论依据。同时, 及早对携带 LVH 易感基因的人群进行相关健康饮食和生活习惯宣教, 可降低该类人群中 LVH 的发病率和死亡率。

参 考 文 献

[1] Guzik BM, McCallum L, Zmudka K, et al. Echocardiography predictors of survival in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy [J]. *Am J Hypertens*, 2021, 34(6):636-644.

- [2] Mosley JD, Levinson RT, Farber-Eger E, et al. The polygenic architecture of left ventricular mass mirrors the clinical epidemiology [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):7561.
- [3] Chen L, Xiao T, Chen L, et al. The association of ADRB1 and CYP2D6 polymorphisms with antihypertensive effects and analysis of their contribution to hypertension risk [J]. *Am J Med Sci*, 2018, 355(3):235-239.
- [4] El Alami H, Ghazal H, Abidi O, et al. Relationship between insertion/deletion (I/D) polymorphism of angiotensin converting enzyme (ACE) gene and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in the Middle East and North Africa Region: a meta-analysis [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2022, 16(1):102386.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国)中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版) [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1):24-56.
- [6] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)] [J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2018, 19(11 suppl 1):3S-73S.
- [7] Böckmann I, Lischka J, Richter B, et al. FGF23-mediated activation of local RAAS promotes cardiac hypertrophy and fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4634.
- [8] Garvin AM, de Both MD, Talboom JS, et al. Transient ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibition suppresses future fibrogenic capacity and heterogeneity of cardiac fibroblast subpopulations [J]. *Hypertension*, 2021, 77(3):904-918.
- [9] Abdel Ghafar MT. Association of aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism with essential hypertension and left ventricular hypertrophy in the Egyptian population [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(8):779-786.
- [10] Matusková L, Javorka M. Adrenergic receptors gene polymorphisms and autonomic nervous control of heart and vascular tone [J]. *Physiol Res*, 2021, 70(suppl 4):S495-S510.
- [11] He X, Du T, Long T, et al. Signaling cascades in the failing heart and emerging therapeutic strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):134.
- [12] 张永林, 盛红专. β_1 肾上腺素能受体基因多态性对高血压心肌肥厚的影响 [J]. *临床荟萃*, 2016, 31(12):1324-1327.
- [13] Cosenso-Martin LN, Vaz-de-Melo RO, Pereira LR, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study [J]. *Eur J Med Res*, 2015, 20(1):74.
- [14] Fajar JK, Pikir BS, Sidarta EP, et al. The gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme intron deletion and angiotensin-converting enzyme G2350A in patients with left ventricular hypertrophy: a meta-analysis [J]. *Indian Heart J*, 2019, 71(3):199-206.
- [15] Bahramali E, Firouzabadi N, Rajabi M, et al. Association of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a case-control study [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(4):371-376.
- [16] Lindpaintner K, Lee M, Larson MG, et al. Absence of association or genetic linkage between the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular mass [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(16):1023-1028.
- [17] Fan HY, Lin WY, Lu TP, et al. Targeted next-generation sequencing for genetic variants of left ventricular mass status among community-based adults in Taiwan [J]. *Front Genet*, 2023, 13:1064980.

收稿日期:2023-03-08