

· 临床论著 ·

冠心病血瘀证与血管紧张素转换酶基因多态性的相关性研究

毛以林 袁肇凯 黄献平 卢芳国 谭光波 胡志希

摘要 目的 探讨血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因插入/缺失(insertion/deletion, I/D)多态性与冠心病血瘀证的关系。方法 用 PCR 法检测 48 例血瘀证和 52 例非血瘀证冠心病患者及 54 名健康人的 ACE 基因型,同时检测内皮素(endothelins, ET)血管紧张素 II(angiotensin II, Ag II)一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)值。结果 冠心病血瘀证组 ACE DD 基因型及 D 等位基因频率高于非血瘀证组和健康对照组($P < 0.01$)。ET/NO 冠心病血瘀证组明显升高,与健康对照组比较差异有显著性($P < 0.01$)。ET、Ag II 冠心病血瘀证组明显高于非血瘀证组和健康对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。ET/NO、Ag II 各组 DD 型均高于 II 型和 ID 型,其中以冠心病血瘀证组 DD 型为最高,与其他两组比较 Ag II 差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$),与健康对照组比较 ET/NO 差异有显著性($P < 0.01$)。结论 DD 型 ACE 基因可能为冠心病血瘀证发病的易感基因。

关键词 血管紧张素转换酶 I/D 基因多态性;血管紧张素 II;内皮素;一氧化氮;冠心病

Study on Relationship between the Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme Gene and Blood Stasis Syndrome in Patients with Coronary Heart Disease MAO Yi-lin, YUAN Zhao-kai, HUANG Xian-ping, et al
Discipline of TCM Diagnostics, Hunan TCM College, Changsha (410005)

Objective To explore the relationship between the insertion/deletion (I/D) polymorphism of angiotensin converting enzyme (ACE), and blood stasis syndrome (BSS) in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** The ACE gene type in 48 patients of CHD of BSS type, 52 CHD patients of non-BSS type and 54 healthy subjects (control) was determined by PCR assay, also levels of endothelin (ET), angiotensin II (Ag II), and nitric oxide (NO) were determined. **Results** Occurrence of DD genotype and allele genotype of ACE gene was higher in patients of BSS than that in patients of non-BSS and control ($P < 0.01$). ET/NO level was higher in patients of BSS than that in control ($P < 0.01$). ET and Ag II levels in patients of BSS were significantly higher than those in patients of non-BSS ($P < 0.05$) and control ($P < 0.01$). Levels of ET/NO and Ag II in subjects with DD genotype in various groups were higher than those in subjects with Ag II or ID genotype, the highest level occurred in patients of BSS with DD genotype, when compared with the other two groups, the difference in Ag II was significant ($P < 0.05$ and $P < 0.01$), when compared with control, the difference in ET/NO was significant ($P < 0.01$). **Conclusion** DD genotype of ACE gene may be the susceptible gene of CHD in patients of BSS type.

Key words insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene; angiotensin II; endothelin; nitric oxide; coronary heart disease

冠心病发病与多种易感基因有关,国内外的研究均表明血管紧张素转换酶(angiotensin-converting en-

zyme, ACE)基因第 16 内含子 287bp 片段中的插入/缺失(insertion/deletion, I/D)多态性与心肌梗死或包含其他类型的冠心病有同样的相关性^[1-3]。血瘀证是冠心病临床最常见的中医证型,但有关冠心病血瘀证与 ACE 基因 I/D 多态性的相关性研究尚未见报道。现将我们的研究结果报告如下。

基金项目 国家自然科学基金资助(No. 30271574)

作者单位 湖南中医学院中医诊断学国家重点学科(长沙 410005)

通讯作者 袁肇凯 Tel 0731-5381147 Fax 0731-5381147

E-mail: yuanzk1520@yahoo.com.cn

临 床 资 料

1 诊断标准 冠心病患者均符合 1979 年 WHO 制定的缺血性心脏病“心绞痛”、“心肌梗死”的诊断标准^[4],以患者临床症状、体征和病史结合心电图改变进行诊断。中医证候诊断按照 1995 年《中华人民共和国中医药行业执行标准·中医病证诊断疗效标准》^[5]的辨证分型标准,分为心血瘀阻证、非心血瘀阻证(包括痰浊内阻、心气虚弱、心肾阴虚、心肾阳虚、寒客心脉等证)。心血瘀阻证:心胸阵痛,如刺如绞,固定不移,入夜为甚,伴有胸闷心悸,面色晦暗,舌质紫暗或有瘀斑,舌下脉络青紫,脉沉涩或结代。其中心胸阵痛,如刺如绞;舌质紫暗或(和)舌有瘀斑或舌下脉络青紫;脉结代或涩为主症,其他各症作为次症,凡具备主症 3 项和次症 1 项者,同时排除非血瘀证各证型特征性症状和虚证表现即辨证为心血瘀阻证。均排除糖尿病、甲状腺疾病及其他脂质代谢改变的疾病。另设健康对照组,均经必要的临床和实验室检查加以证实。

2 受试对象 主要来自于冶金部长沙冶金研究院设计院、湖南省韶光电子管厂、湖南省水文队及湖南省畜牧所等单位。以上所有受试者均为湖南出生汉族人,彼此之间无血缘关系。其中健康对照组 54 名,男 29 名,女 25 名,年龄 48~70 岁,平均(59.40±7.22)岁,吸烟者(包括已戒者)24 名,体重指数为 23.22±2.48,收缩压(105.22±15.64)mmHg,舒张压(72.44±6.53)mmHg;冠心病患者 100 例,其中男 55 例,女 45 例,属心血瘀阻证者 48 例,其中男 28 例,女 20 例,年龄 46~70 岁,平均(60.29±7.58)岁,吸烟者 23 例,体重指数为(23.63±4.95),收缩压(108.75±23.42)mmHg,舒张压(75.10±15.71)mmHg;非心血瘀阻证者 52 例,其中男 27 例,女 25 例,年龄 47~72 岁,平均(61.58±7.95)岁,吸烟者 26 例,体重指数为 23.60±3.19,收缩压(113.55±26.51)mmHg,舒张压(74.31±7.55)mmHg。以上 3 组一般情况经统计学分析差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

方 法

1 主要仪器和试剂 PE480 型 PCR 仪,美国 PERKIN-ELMER 公司产品;TGL16 台式高速冷冻离心机,湖南湘仪仪器仪表厂产品;ZK-82 真空干燥机,上海市实验仪器厂生产;DU640 核酸分析仪,美国 BECKMAN COUTER 公司。Gc-1200 γ 放射仪,中国科技大学科技产业总公司中佳光电仪器分公司。

TaqDNA 聚合酶, BBI Canada, STB 2002;琼脂糖,上海华舜公司, W9001。血管紧张素 II、内皮素试剂盒由北京中国人民解放军总医院科技开发中心放免研究所提供。一氧化氮试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

2 检测指标及方法

2.1 ACE 基因聚合酶链反应引物扩增(PCR) 以酚/氯仿法提取外周白细胞基因组。引物序列参照 Rigat^[6],PCR 反应体系:10×Buffer 5 μ l,5mmol MgCl₂ 4.5mmol/L,10mmol/L dNTPs1 μ l,引物 1:25pmol,引物 2:25pmol,DNA 模板 5 μ l(含 DNA 约 100~200ng),去离子水补至 50 μ l。94℃变性 4min 后,80℃以微量加样器插入石蜡油液面下加入 Taq 酶 2u,每个循环为 94℃变性 1min,58℃复性 1min,72℃延伸 1min30s,共 30 个循环,末次循环 72℃延伸 10min。循环完毕,取出 PCR 管,放置 4℃待测。PCR 扩增产物以 1.5% 琼脂糖凝胶电泳,以 100bp DNA Marker 作对照,紫外透射仪上观察结果并摄影。

2.2 内皮素(ET)、血管紧张素 II(Ag II)、一氧化氮(NO)检测 ET、Ag II 检测采用放免法,NO 检测采用硝酸还原酶法。以上检测严格按说明书进行。

3 统计学方法

在计算机上用 SPSS 10.0 软件包进行。基因型、基因分布频率及不同基因型间相对危险度比较采用 χ^2 检验。计量资料采用方差分析, q 检验;相关基因、危险因素与 CHD 血瘀证的相关性用 Multinomial Logistic 模型分析。

结 果

1 ACE 基因型分布 Hardy-Weinberg 平衡检验 154 例受检者中,DD 型 46 例(29.87%),ID 型 85 例(55.19%),II 型 23 例(14.94%),I 等位基因频率 42.53%,D 等位基因频率 57.47%,经 χ^2 检验,本研究中 ACE 基因型分布频率观测值与预计值差异无显著性,符合 Hardy-Weinberg 平衡($\chi^2=2.55, P>0.10$)。说明样本来自一个较大的、处于随机分配平衡状态的群体,具有一定代表性。

2 冠心病患者与健康对照组 ACE 基因 I/D 多态性分布比较 见表 1。健康对照组与冠心病患者组比较,在基因型分布和等位基因频率分布构成比两方面差异均有显著性($P<0.01$)。DD 基因型 OR 值为 7.27($\chi^2=13.42, 95\%CI$ 为 2.38~22.24, $P<0.01$)。表明湖南汉族人冠心病的发生可能与 ACE 基因 DD 型密切相关。

表 1 冠心病患者与健康对照组 ACE 基因 I/D 多态性分布比较

组别	n	基因型(例 %)			等位基因频率(%)	
		II	DD	I/D	II	DD
冠心病患者	100	7(7.00)*	35(35.00)*	58(58.00)	36.00*	64.00*
健康对照	54	16(29.63)	11(20.37)	27(50.00)	54.63	45.37

注:与健康对照组比较,* $P<0.01$

3 3 组 ACE 基因多态性分布比较 见表 2。健康对照组、冠心病血瘀证组、非血瘀证组 3 组比较,ACE 基因 I/D 多态性分布及等位基因分布差异有显著性(均 $P<0.01$)。冠心病血瘀证组与非血瘀证组比较,ACE 基因 I/D 多态性分布及等位基因频率分布差异亦有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。血瘀证患者 DD 基因型及 D 等位基因频率高于非血瘀证及健康对照组。而 II 基因型及 I 等位基因频率明显低于非血瘀证及健康对照组。非血瘀证患者基因型分布与健康对照组比较差异有显著性($P<0.01$),但等位基因频率与健康对照组比较差异无显著性($P>0.05$)。

表 2 3 组 ACE 基因多态性分布比较

组别	n	基因型(例 %)			等位基因频率(%)	
		DD	I/D	II	D	I
冠心病血瘀证	48	23(47.92)* Δ Δ 23(47.92)	2(4.17)* Δ Δ 71.87*	23.13*	71.87*	28.13*
冠心病非血瘀证	52	12(23.07)*	35(67.31)*	9.26*	56.73	43.27
健康对照	54	16(29.63)	27(50.00)	16(29.63)	45.37	54.63

注:与健康对照组比较,* $P<0.01$;与冠心病非血瘀证组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

4 不同 ACE 基因型携带者发生冠心病血瘀证的 OR 值分析 见表 3。根据病因学因果关系病例-对照研究计算冠心病血瘀证与非血瘀证、健康对照组间的 OR 值,血瘀证患者与各组比较,其结果 DD 基因型 OR 值均 >3 ,且 95%CI 区间不含 1,表明 DD 型基因与冠心病血瘀证发生关系密切,冠心病患者 DD 型 ACE 基因携带者易于发生血瘀证。

表 4 3 组 Ag II、ET、NO 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Ag II (ng/L)	ET (ng/L)	NO (μ mol/L)	ET/NO
冠心病血瘀证	48	64.40 $\pm$ 30.88** Δ	76.82 $\pm$ 22.80** Δ	143.49 $\pm$ 60.68	0.65 $\pm$ 0.37**
冠心病非血瘀证	52	52.28 $\pm$ 21.66	67.89 $\pm$ 21.57*	142.57 $\pm$ 73.51	0.62 $\pm$ 0.43*
健康对照	54	50.33 $\pm$ 27.58	57.37 $\pm$ 17.63	150.67 $\pm$ 81.40	0.54 $\pm$ 0.48

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与冠心病非血瘀证组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

表 5 3 组不同 ACE 基因型的 Ag II、ET/NO 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	II		n	ID		n	DD	
		Ag II (ng/L)	ET/NO		Ag II (ng/L)	ET/NO		Ag II (ng/L)	ET/NO
冠心病血瘀证	2	62.12 $\pm$ 9.45	0.51 $\pm$ 0.25	23	55.78 $\pm$ 13.00* Δ Δ	0.53 $\pm$ 0.27* Δ Δ	23	73.19 $\pm$ 21.76** Δ Δ	0.77 $\pm$ 0.27**
冠心病非血瘀证	5	52.17 $\pm$ 11.35	0.49 $\pm$ 0.15	35	52.64 $\pm$ 13.26* Δ	0.61 $\pm$ 0.48* Δ	12	59.89 $\pm$ 11.56*	0.74 $\pm$ 0.36*
健康对照	16	46.84 $\pm$ 8.17	0.56 $\pm$ 0.26	27	49.99 $\pm$ 13.39 Δ	0.47 $\pm$ 0.29 Δ	11	56.00 $\pm$ 6.70	0.60 $\pm$ 0.49

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与冠心病非血瘀证组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;与本组内 DD 基因型比较, $\Delta P<0.01$

表 3 DD 基因型携带者发生冠心病血瘀证 OR 值

	OR	95%CI	χ^2	P
冠心病血瘀证与非血瘀证	3.08	1.30~7.24	6.77	0.01
冠心病血瘀证与健康对照组	3.60	1.51~8.60	8.68	0.01
冠心病血瘀证与全体观察对象	6.92	2.98~16.18	22.89	0.01

5 3 组血浆 Ag II、ET、NO 比较 见表 4。(1)

Ag II 冠心病血瘀证与健康对照组、非血瘀证组比较差异有显著性($P<0.01$ 或 $P<0.05$),健康对照组与冠心病非血瘀证组比较差异无显著性($P>0.05$),血瘀证组 Ag II 明显高于非血瘀证组及健康对照组。(2)冠心病血瘀证组 ET 值增高,与健康对照组、非血瘀证组比较差异有显著性($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。NO 值各组之间比较差异无显著性(均 $P>0.05$)。ET/NO 以血瘀证最高,血瘀证与健康对照组比较差异有显著性($P<0.01$),但与非血瘀证组比较差异无显著性($P>0.05$)。

6 3 组不同 ACE 基因型的 Ag II、ET/NO 比较 见表 5。(1)对各组组内各基因型间 Ag II、ET/NO 分析结果表明,DD 基因型 Ag II、ET/NO 均高于 ID、II 基因型,与 ID 型间比较差异均有显著性($P<0.01$)。(2)组间血清 Ag II II、ID、DD 3 个基因型之间比较,DD、ID 差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。冠心病血瘀证组 DD、ID 基因型患者的 Ag II 活性均显著高于冠心病非血瘀证组和健康对照组,而冠心病非血瘀证组又明显高于健康对照组。各基因型 Ag II 值呈现 II $\rightarrow$ ID $\rightarrow$ DD 的递增趋势。(3)ET/NO 3 个组别之间均以 DD 最高,其中以血瘀证最高。冠心病血瘀证与健康对照组比较差异有显著性($P<0.01$),与非血瘀证组比较差异无显著性($P>0.05$)。冠心病血瘀证 ID 基因型患者的 ET/NO 值与冠心病非血瘀证组和健康对照组比较差异均有显著性($P<0.05$)。

7 冠心病血瘀证相关危险因素的 Logistic 回归分析 因证型、基因型均为 3 分类,故采用 Multinomial Logistic 方法进行统计分析。将不同组别、不同 ACE 基因型、吸烟、性别赋值(证型:血瘀证组=1,非血瘀证组=2,健康对照组=3;基因型:II=1,DD=2,I/D=3;吸烟:是=1,非=2;性别:男=1,女=2),以组别作因变量,以 ACE 基因型、性别、年龄、吸烟、舒张压、收缩压、体重指数等为自变量,进行 Logistic 多分类分析,筛选血瘀证的影响因素。似然比卡方检验结果 $P<0.001$,说明至少有一个自变系数不为 0,模型有意义。

结果显示在 $\alpha=0.05$ 水平,血瘀证组与健康对照组比较 II 基因型($\chi^2=5.100, P=0.024$)和 DD 基因型($\chi^2=4.291, P=0.038$)有统计学意义,非血瘀证组与健康对照组比较只 II 基因型($\chi^2=5.080, P=0.024$)有统计学意义;血瘀证与非血瘀证比较仅存在 DD 基因型有统计学意义($\chi^2=4.875, P=0.027$)。表明血瘀证与 DD 基因型关系最为密切。

讨 论

ACE 在血管的调节和血管平滑肌的增生中起重要作用,直接影响动脉粥样硬化的形成。研究表明 ACE 水平受基因调控,ACE 基因第 16 内含子 287bp 片段中的 I/D 多态性与血清 ACE 水平有关。国内外的研究均表明,这一多态性与心肌梗死或包含其他类型的冠心病有同样的相关性^[1-3,6],并与冠状动脉病变严重程度相关,且 DD 及 D 等位基因的频率随冠状动脉病变程度的加重而升高^[3]。本项研究表明湖南汉族冠心病患者的 DD 基因型及 D 等位基因频率明显高于健康对照组,且 DD 基因型 OR 值为 7.27($\chi^2=13.42, 95\%CI$ 为 2.38~22.24, $P<0.01$),说明 DD 基因型可能与湖南汉族人的冠心病发生相关,这与国内其他地区研究文献报道相一致。在此基础上本研究进一步探索湖南汉族人冠心病血瘀证与 ACE 基因 I/D 多态性的关系。

根据“血管或内皮”假说^[7],ACE 基因的多态性主要作用于血管水平,D 等位基因可使血管周围组织和血液循环中的 ACE 水平增加,后者在内皮细胞表面将 Ag I 转化 Ag II,从而引起局部 Ag II 的活性增加,缓激肽失活。缓激肽作用于内皮的 β_2 -激肽受体,使 NO 浓度增加。同时 Ag II 作用于内皮 ET-1 受体,促进 ET 释放。ET、Ag II 为缩血管活性物质,可使血管长期或暂时痉挛,从而导致心肌梗死或心肌病的发生。以往大量的研究表明,冠心病血瘀证患者存在明显的血管

内分泌功能失衡,ET/NO 平衡失常导致冠状动脉痉挛是冠心病血瘀证形成的重要因素,认为 ET/NO 升高是血瘀证的重要标志^[8]。既往对冠心病血瘀证的研究也表明心脉瘀阻患者 Ag II 血浓度明显高于健康人群及其他证型冠心病患者^[9]。因此本研究在探讨 ACE 基因 I/D 多态性与冠心病血瘀证的同时,也对 Ag II、ET/NO 等血管内皮功能进行研究。

本项研究结果显示健康对照组、冠心病非血瘀证组、冠心病血瘀证组中的 D 等位基因频率分别为 45.37%、56.73%、71.87%,DD 基因型比例分别为 20.37%、23.07%、47.92%,呈逐渐增高趋势,3 组比较 DD 型基因及 D 等位频率差异有显著性($P<0.01$)。血瘀证组 DD 型基因及 D 等位基因频率明显高于非血瘀证组(OR=3.08, 95%CI:1.30~7.24, $P<0.01$)及健康对照组(OR=3.60, 95%CI:1.51~8.60, $P<0.01$)。与整个观察对象比较(OR=6.92, 95%CI 2.98~16.18, $P<0.01$)差异亦具有显著性。结果表明,DD 型 ACE 基因可能为冠心病血瘀证的易感基因。

同时研究表明,冠心病血瘀证组、非血瘀证组与健康对照组比较,血中 Ag II 差异有显著性($P<0.01$ 或 $P<0.05$),ET、ET/NO 冠心病血瘀证组与健康对照组比较差异均有显著性($P<0.01$),血瘀证患者血浆 Ag II、ET 含量明显升高,而 NO 血清含量各组之间差异无显著性($P>0.05$)。这与以往研究报道相一致。

通过对各组不同基因型 Ag II、ET/NO 综合分析表明,各组 Ag II 有呈 II→ID→DD 顺序依次升高趋势,与国内外的研究结果相符合^[10-12]。且血瘀证组 DD 基因型 Ag II 明显高于非血瘀证组、健康对照组($P<0.01$)。对不同基因型 ET/NO 综合分析表明,各组之间也均以 DD 型 ET/NO 比值最高。且血瘀证组 DD 基因型 ET/NO 明显高于非血瘀证组、健康对照组,与健康对照组比较差异有显著性($P<0.01$)。进一步说明冠心病血瘀证的发病可能与 ACE 基因多态性分布密切相关。以 ACE 基因型、性别、年龄、吸烟、血压、体重指数等危险因素为自变量,组别作因变量,进行 Multinomial Logistic 分析,筛选血瘀证的影响因素。结果在 $\alpha=0.05$ 水平,血瘀证与 DD 基因型关系最为密切,说明 DD 基因型携带者可能系冠心病血瘀证的易感人群。

(本文作为博士论文的主要部分,曾请陈可冀院士审阅,在此谨表衷心感谢)

参 考 文 献

- 1 Nakai K, Itoh C, Miura Y, et al. Deletion polymorphism of

- the angiotensin-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. *Circul* 1994 ;90:2199—2202.
- 2 Cardemann A, Weib T, Schwartz O, et al. Gene polymorphism but not catalytic activity of angiotensin I converting enzyme is associated with coronary heart disease and myocardial infarction in low risk patients. *Circul* 1995 ;92:2796—2799.
 - 3 赖玉琼,熊华峰,胡 晖,等.血管紧张素转换酶基因插入/缺失多态性与冠状动脉病变. *临床心血管杂志* 1999 ;15(10):452—454.
 - Lai YQ, Xiong HF, Hu H, et al. An association of insertion deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene with coronary artery lesions. *J Clin Cardiol (China)* 1999 ;15(10):452—454.
 - 4 ISFC/WHO Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Ischaemic Heart Disease: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Ischaemic Heart Disease. *Circul* 1979 ;59(3):607—609.
 - 5 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业执行标准 中医诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 18.
 - State Administration of Traditional Chinese Medicine. Criteria of diagnosis and therapeutic effect of diseases and syndromes in traditional Chinese medicine. Nanjing: Nanjing University Press, 1994: 18.
 - 6 Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990 ;86(4):1343—1346.
 - 7 Griendling K, Murphy T, Alexander R. et al. Molecular biology of the rein-angiotensin system. *Circul* 1993 ;87:1816—

1828.

- 8 毛以林,袁肇凯. 冠心病血瘀证证候本质研究最新进展. *中国中医药信息杂志* 2002 ;10(10):77—78.
- Mao YL, Yuan ZK. Progress of researches on the blood stasis syndrome in coronary heart disease. *Chin J Information TCM* 2002 ;10(10):77—78.
- 9 黄惠勇,朱文峰,李冰星. 调节肽与冠心病心绞痛患者中医辨证的关系. *中国中西医结合杂志* 1996 ;16(8):474—476.
- Huang HY, Zhu WF, Li BX, et al. Relations of regulatory polypeptide and syndrome differentiations of traditional Chinese medicine of angina pectoris patients. *Chin J Integr Tradit West Med* 1996 ;16(8):474—476.
- 10 徐秀英,叶 珏,杜风和,等. 血管紧张素转换酶基因多态性与内皮功能的研究. *心脏杂志* 2000 ;12(2):84—86.
- Xu XY, Ye J, Du FH, et al. The insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene and endothelial function. *Chin Heart J* 2000 ;12(2):84—86.
- 11 冀秋娣,李文煜,杨 彤,等. 急性冠脉综合征患者血管紧张素基因插入和(或)缺失多态性与血清血管紧张素活性水平的关系. *天津医药* 2000 ;28(6):328—330.
- Ji QD, Li WY, Yang T, et al. The relationship between insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene and serum angiotensin converting enzyme level in acute coronary syndrome. *Tianjin Med J* 2000 ;28(6):328—330.
- 12 Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, et al. Angiotensin converting enzyme(ACE) genotype and risk of myocardial infarction(MI). *Clin Res* 1993 ;41:216.

(收稿 2004-03-01 修回 2004-06-08)

《深圳中西医结合杂志》设有名医论坛、临床研究、实验研究、学术探讨、经验交流、危重急症、疑难个案、短篇报道、中药苑、检验诊断、学术动态、专题综述、护理园地等栏目,坚持提高与普及相结合,理论与实际相结合,中医与西医相结合,临床为主,图文并茂,切合实用。本刊的读者对象主要面向从事中医药、中西医结合及西医西药临床、科研、医技、教学等工作的专业技术人员及相关大专院校师生。本刊为双月刊,每期定价 8.00 元,全年共计 48.00 元。本刊邮发代号:46-167,订阅者可到全国各地邮局(所)办理。本刊广告许可证:深工商广字 0058 号,本刊地址:518035 深圳市笋岗西路 深圳市第二人民医院内《深圳中西医结合杂志》编辑部;联系电话:(0755) 83228956 83617283。

《中国骨伤》杂志是中国中西医结合学会和中国中医研究院主办的国家级专业性学术期刊,是中国期刊方阵双奖期刊。主要报道中医、西医和中西医结合在骨伤科领域的科研成果、

理论探讨和临床诊疗经验,反映我国骨伤科在医疗、科研工作中的新进展,以促进国内外骨伤科的学术交流。本刊主要设有专家述评、论著、骨伤论坛(学术探讨)、临床研究、实验研究、影像分析、诊治失误、经验交流、文献综述、手法介绍、学习园地、科研思路与方法、临床病例报告、国内外骨伤科医学动态以及医学书刊评价等栏目。本刊为月刊,每月 25 日出版,期刊内页采用 80g 亚光铜版纸,国际通用 16 开大版本,64 页,每期定价 8.80 元,全年定价 105.60 元。国内外公开发行,全国各地邮局订阅,邮发代号:82-393。如错过征订机会,本刊编辑部亦可代办补订(请直接汇款至编辑部),国内订户我们将负责免费邮寄。

编辑部地址:北京东直门内南小街甲 16 号《中国骨伤》杂志编辑部,100700,电话:(010)64014411-2693,传真:(010) 84036581。http://www.corthoptrauma.com;E-mail:zggszz@sina.com