

心肌病

血管紧张素转换酶基因多态性与扩张型
心肌病关系的 meta 分析房慧娟¹ 刘宝鹏²

[摘要] 目的:探索血管紧张素转换酶基因多态性与扩张型心肌病的关系。方法:检索 PubMed、Web of Sci、EMBASE、CNKI 与万方数据库,查找建库至 2019-01-01 发表的有关血管紧张素转换酶基因多态性与扩张型心肌病关系的文献。应用 STATA 15.1 进行 meta 分析。结果:共纳入 18 篇文献,共包括 1815 例扩张型心肌病患者和 2893 例正常对照。将东亚国家与非东亚国家进行亚组分析后发现,东亚国家研究之间异质性较小($P > 0.05$, 4 个模型的 I^2 依次为 47.6%、47.8%、25.9%、49.7%),且等位基因频率(D:I)($OR = 1.47, 95\% CI: 1.17 \sim 1.85$)以及加性模型(DD:DI)($OR = 1.91, 95\% CI: 1.40 \sim 2.60$)、显性模型(DD+DI:II)($OR = 1.33, 95\% CI: 1.00 \sim 1.78$)与隐性模型(DD:DI+II)($OR = 1.97, 95\% CI: 1.48 \sim 2.64$)均显示 ACE 基因多态性与 DCM 有关。非东亚国家的 ACE 基因多态性与 DCM 的关系均没有统计学差异。所有模型的漏斗图呈现对称性。Egger 检验显示,所有模型均显示没有发表偏倚。结论:东亚国家人群血管紧张素转换酶基因多态性与扩张型心肌病有关,等位基因 D 频率高更有可能患有扩张型心肌病。

[关键词] 血管紧张素转换酶;基因多态性;扩张型心肌病;meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.08.017

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

The associations between polymorphism of Angiotensin Converting
Enzyme gene and dilated cardiomyopathy: a meta-analysisFANG Huijuan¹ LIU Baopeng²

(¹Department of Pediatrics, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong, China; ²Department of Epidemiology, Shandong University School of Public Health)

Corresponding author: FANG Huijuan, E-mail: 863879417@qq.com

Abstract Objective: To explore the associations between polymorphism of angiotensin converting enzyme gene and dilated cardiomyopathy. **Method:** The databases of PubMed, Web of Sci, EMBASE, CNKI, and Wanfang were searched to find out the studies of the associations between polymorphism of angiotensin converting enzyme gene and dilated cardiomyopathy published from the establishment to January 1, 2019. Meta-analyses were performed using STATA 15.1. **Result:** A total of 18 articles were included, including 1815 patients with dilated cardiomyopathy and 2893 normal controls. A subgroup analysis of East Asian and non-East Asian countries revealed that the heterogeneity between East Asian countries was small ($P > 0.05$ and I^2 for fours model: 47.6%, 47.8%, 25.9%, 49.7%) and the allele frequency (D:I) ($OR = 1.47, 95\% CI: 1.17 \sim 1.85$) and additive model (DD:DI) ($OR = 1.91, 95\% CI: 1.40 \sim 2.60$), dominant model (DD+DI:II) ($OR = 1.33, 95\% CI: 1.00 \sim 1.78$), and the recessive model (DD:DI+II) ($OR = 1.97, 95\% CI: 1.48 \sim 2.64$) showed that the polymorphism of ACE gene was associated with DCM. There were no statistical differences in the associations between the polymorphism of ACE gene and DCM in non-East Asian countries. The funnel plots of all models exhibited symmetry. The Egger test showed that all models had no publication bias. **Conclusion:** The polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in East Asian countries is associated with dilated cardiomyopathy. The frequency of allele D is more likely to be related to dilated cardiomyopathy.

Key words angiotensin converting enzyme; gene polymorphism; dilated cardiomyopathy; meta-analysis

扩张型心肌病 (Dilated cardiomyopathy,

DCM) 是一种以左心室或(和)右心室扩大, 心肌收缩功能受损为特点的心肌病。DCM 可发生心力衰竭、心律失常、栓塞和猝死等并发症, 预后差, 病死率高, 严重危害患者健康^[1-3]。DCM 病因多样, 包

¹ 山东大学附属省立医院儿科(济南, 250021)

² 山东大学公共卫生学院流行病学系

通信作者: 房慧娟, E-mail: 863879417@qq.com

括遗传因素、感染因素、中毒因素及自身免疫性疾病等^[1-4]。多种基因(LMNA, PLN, RBM20, MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, HSPB7 rs1739843 等)已经被证实与 DCM 有关^[5-7]。

血管紧张素转换酶(Angiotensin converting enzyme, ACE)是肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotensin system, RAS)的主要成分。人类 ACE 基因位于 17q23, 长度为 21 kb。在 ACE 基因的 16 内含子由于存在插入或缺失 1 个 287 bp 的 DNA 片段而表现为插入/缺失(I/D)基因多态性^[8-9]。已经有研究证实, ACE 基因多态性与一些心血管疾病相关^[10-13]。ACE 基因多态性与 DCM 关系尚未有定论^[8]。有研究证明, 在 DCM 患者中, ACE 的缺失基因型出现频率显著增高^[14-15]。同时也有大量研究证明 ACE 基因多态性与 DCM 无关^[16-18]。一项只纳入英文文献的关于 ACE 基因多态性与 DCM 的 meta 分析表明, 两者没有统计学关联^[19]。但近些年的国内大量研究却发现了两者的统计学关联^[20-21]。

基于这些研究, 我们猜测 ACE 基因多态性与 DCM 的关系可能与人群分布有关, 同时通过不同遗传模型(如加性模型、显性模型及隐性模型)比较 ACE 基因多态性与 DCM 患病的关系。

1 对象与方法

1.1 资料来源与检索策略

这篇 meta 分析是根据 PRISMA 指导方针进行(<http://www.prisma-statement.org/>)。由 2 名人员共同进行文献检索。用“血管紧张素转换酶(Angiotensin converting enzyme 或 ACE)”和“基因多态性(Polymorphism)”和“扩张型心肌病(Dilated cardiomyopathy 或 DCM)”对 PubMed、EMBASE、Web of Science、CNKI 和万方数据库进行了检索。文献纳入时间为 2019-01-01 以前。同时对相关文章中的参考文献也进行了排查。

1.2 文献纳入与排除标准

文献纳入标准: ①纳入的研究仅仅限于 ACE 基因多态性与 DCM 的关系(如其他类型的心肌病不纳入研究); ②研究类型为病例对照研究; ③能明确报告 ACE 基因多态性(I/D)或者等位基因频率; ④文献由中文或者英文撰写。

文献排除标准: ①重复性文献; ②综述性文献; ③动物实验或者体外实验; ④研究数据不全的文献。

1.3 质量评估与数据提取

通过 Newcastle-Ottawa 量表(NOS)中的病例对照研究标准进行纳入文献的质量评估^[22]。每一项纳入的研究都根据 NOS 的 8 个条目进行评分, 最终获取总分。评分高于 4 分被认为是高质量。文献质量的评估结果见表 1。数据提取工作由两名

人员分开进行, 最终进行比对和汇总。对于每篇文献, 提取的信息包括: 第 1 作者姓名、发表年份、研究国家(后期分为亚洲东部与非亚洲东部国家)、病例/对照的例数、病例/对照的基因型分布(DD/DI/II)、病例/对照的等位基因频率、DCM 的诊断标准以及对照组是否符合 Hardy-Weinberg 定律(如没有报告, 进行计算)。

1.4 统计学处理

用 stata 15.1 进行统计分析。所有的统计检验是双向的, $P < 0.05$ 为有统计学意义。等位基因频率比较以及加性模型、显性模型与隐性模型被用来探索 ACE 基因多态性与 DCM 的关系。汇总后的比值比(Odds ratio, OR)和相对应的 95% 可信区间(Confidence interval, CI)被用来展示 ACE 基因多态性与 DCM 的关系。研究之间的异质性用 Q 检验与 I^2 统计量来探索。当 $I^2 > 50\%$ 时, 被认为是研究之间的异质性, 此时利用随机效应模型(Random effects model, REM)进行分析, 否则用固定效应模型(Fixed effects model, FEM)进行分析。根据以往研究, 根据研究所属地区进行亚组分析。漏斗图与 Egger 线性回归检验被用来探索研究的发表偏倚^[23]。同时, 用 meta 回归对对照组是否符合 Hardy-Weinberg 定律进行敏感性分析。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征

研究纳入的流程如图 1 所示。一共检索到了 308 篇文献。最终纳入 18 项研究。这 18 项研究一共包括 1 815 例 DCM 患者和 2 893 名正常对照。亚洲东部国家包括 8 项研究, 包括 7 项来自中国的研究, 1 项来自日本的研究。其他 10 项研究来自非洲、南亚以及欧洲等。18 项研究中, 有两项研究的对照组不符合 Hardy-Weinberg 定律。详细信息如表 1 所示。

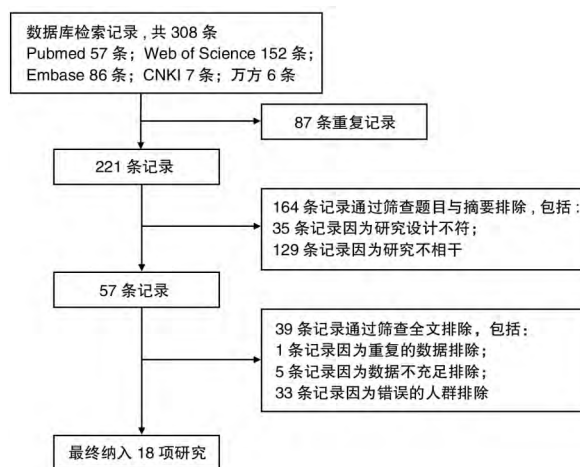


图 1 文献纳入流程图(PRISMA 标准)

Figure 1 Document integration flow chart

表 1 纳入研究的研究特征

Table 1 Research inclusion

第一作者	国家(地区)	年份	病例/对照	基因型分布	等位基因 D	病例诊断标准	HWE	
				病例:对照 (DD/DI/II)	频率 (病例/对照)		定律	NOS
Vancura ^[24]	捷克(非东亚)	1992	90/287	30/33/27;71/146/70	0.52/0.50	无	符合	3
Harn ^[25]	中国(东亚)	1995	35/35	—	0.76/0.60	无	不符	2
Montgomery ^[26]	英国(非东亚)	1995	99/364	31/50/18;112/168/84	0.57/0.54	LVEDD>2.7 cm/m ² ;LVEF<40% 或 LVFS<25% LVEF<40%或 LVFS<25%	符合	5
Sanderson ^[16]	中国(东亚)	1996	51/183	6/25/20;24/88/71	0.36/0.37	无	符合	6
Yamada ^[18]	日本(东亚)	1997	88/122	17/35/36;17/55/50	0.39/0.37	无	符合	4
Candy ^[27]	南非(非东亚)	1999	171/171	72/72/27;75/71/25	0.63/0.65	LVEF≤40%	符合	5
Tiret ^[17]	法国(非东亚)	2000	422/387	128/200/94;126/190/71	0.54/0.57	LVEF≤40%;LVEDD>34 mm/ m ² ;LVEDV>140 ml/m ² LVEF<50%;心胸比例>0.5,左心 室或全心扩大	符合	6
Shan ^[28]	中国(东亚)	2001	83/155	31/25/27;25/80/50	0.52/0.42	LVEDD>55mm;LVEF<40% 1995 年全国心肌炎、心脏病专题研 讨会制定的标准	符合	4
Tiago ^[29]	南非(非东亚)	2002	157/225	71/60/26;102/105/18	0.64/0.69	LEVF<50%;LVEDD>55mm	符合	5
Wu ^[30]	中国(东亚)	2002	43/63	7/22/14;12/28/23	0.42/0.41	LVEDD>55mm;LVEF<40% 无	符合	1
Zou ^[31]	中国(东亚)	2003	43/53	13/18/12;5/20/28	0.51/0.28	LVEDD>117%的正常值;LVEF< 40% LVFS<25%和/或 LVEF<45%; LVEDD>69mm	符合	3
Ozhan ^[32]	土耳其(非东亚)	2004	35/88	14/17/4;49/28/11	0.64/0.72	1995 年世界卫生组织及国际心脏病 学(WHO/ISFC)工作组所定义的标准 执行	不符	6
Kucukarabaci ^[33]	土耳其(非东亚)	2008	29/20	6/18/5;4/9/7	0.52/0.43	LVEF<40%	符合	4
Rai ^[15]	印度(非东亚)	2008	51/164	10/33/8;30/87/47	0.52/0.45	2007 年颁布的《心肌病诊断与治疗 建议》中的诊断标准	符合	3
Mahjoub ^[34]	突尼斯(非东亚)	2010	76/151	26/38/12;22/83/46	0.59/0.42		符合	4
Kong ^[21]	中国(东亚)	2012	101/105	32/49/20;22/53/30	0.56/0.46		符合	2
Rani ^[35]	印度(非东亚)	2017	177/200	42/120/15;42/86/72	0.58/0.43		符合	4
Chen ^[20]	中国(东亚)	2017	64/120	18/29/17;12/57/51	0.51/0.34		符合	3

2.2 异质性检验与亚组分析

等位基因频率(A)以及加性模型(B)、显性模型(C)与隐性模型(D)下汇总的 OR 值以及对应的可信区间如图 2 所示。与正常对照相比,DCM 的 ACE 等位基因 D:I 的 OR 值为 1.27(95%CI:1.07~1.50),但是异质性较高($I^2=69.8\%$, $P<0.001$)。加性模型的 OR 为 1.27(95%CI:0.98~1.63),异质性为 $I^2=60.4\%$, $P=0.001$ 。显性模型的 OR 为 1.35(95%CI:0.99~1.84),异质性为 $I^2=74.5\%$, $P<0.001$ 。隐性模型的 OR 为 1.34(95%CI:1.05~1.71),异质性为 $I^2=61.9\%$, $P<0.001$ 。等位基因频率以及所有模型均显示 18 项研究之间存在显著的异质性。

将东亚国家(此研究包括中国和日本)与非东亚国家进行亚组分析后发现,东亚国家研究之间异质性较小(P 皆大于 0.05),且等位基因频率(D:I)($OR=1.47,95\%CI:1.17\sim1.85$)以及加性模型(DD:DI)($OR=1.91,95\%CI:1.40\sim2.60$)、显性模型(DD+DI:II)($OR=1.33,95\%CI:1.00\sim1.78$)与隐性模型(DD:DI+II)($OR=1.97,95\%CI:1.48\sim2.64$)均显示 ACE 基因多态性与 DCM 有关。且隐性模型显示出最大的 OR。非东亚国家的等位基因频率以及所有模型显示 10 项研究之间仍存在显著的异质性。且 ACE 基因多态性与 DCM 的关系均没有统计学意义。详细如图 2 所示。

同时,根据 NOS 评分高低进行亚组分析(≤ 4 认为是低质量, >4 认为是高质量)。等位基因频率(D:I)显示两组的 I^2 均有明显下降(高质量组 $I^2=0\%$,低质量组 $I^2=39.3\%$)。加性模型(DD:DI)显示高质量组的 I^2 有明显下降(高质量组 $I^2=0\%$,低质量组 $I^2=61.7\%$)。显性模型(DD+DI:II)显示高质量组的 I^2 有明显下降(高质量组 $I^2=31.9\%$,低质量组 $I^2=73.2\%$)。隐性模型(DD+DI:II)显示两组的 I^2 均有明显下降(高质量组 $I^2=0\%$,低质量组 $I^2=45.2\%$)。在高质量组,ACE 基因多态性与 DCM 关系无统计学意义。

2.3 发表偏倚

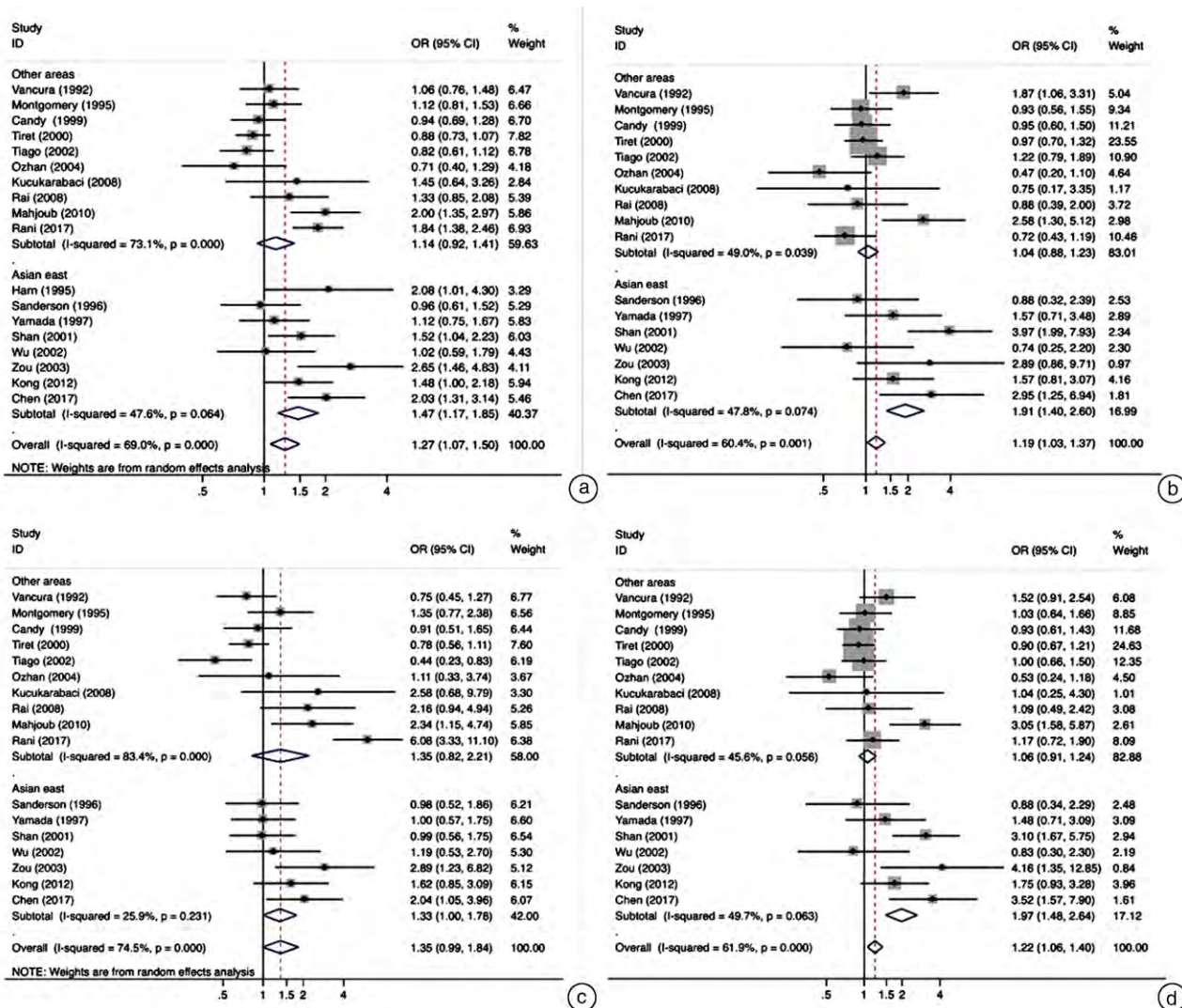
通过图 3 所示,所有模型的漏斗图呈现对称性。另外,Egger 检验显示,所有模型均没有发表偏倚($P_A=0.078;P_B=0.347;P_C=0.094;P_D=0.120$)。

2.4 敏感性分析

对对照组是否符合 Hardy-Weinberg 定律分别进行单因素 meta 回归显示,两组间在等位基因频率、加性模型、显性模型以及隐性模型的研究中均无统计学差异。表示对照组是否符合 Hardy-Weinberg 定律对结果影响不大,说明本次 meta 分析结果稳定性较好,较为可靠。

3 讨论

Yang 等^[19]的 meta 分析显示 ACE 基因多态性与 DCM 没有统计学关联。在本文中,我们发现



a: 等位基因频率对比(D:D); b: 加性模型(DD:DI); c: 显性模型(DD+DI:II); d: 隐性模型(DD:DI+II)。

图2 ACE 基因多态性与 DCM 关系 ORs 与对应的 95%CI 的森林图

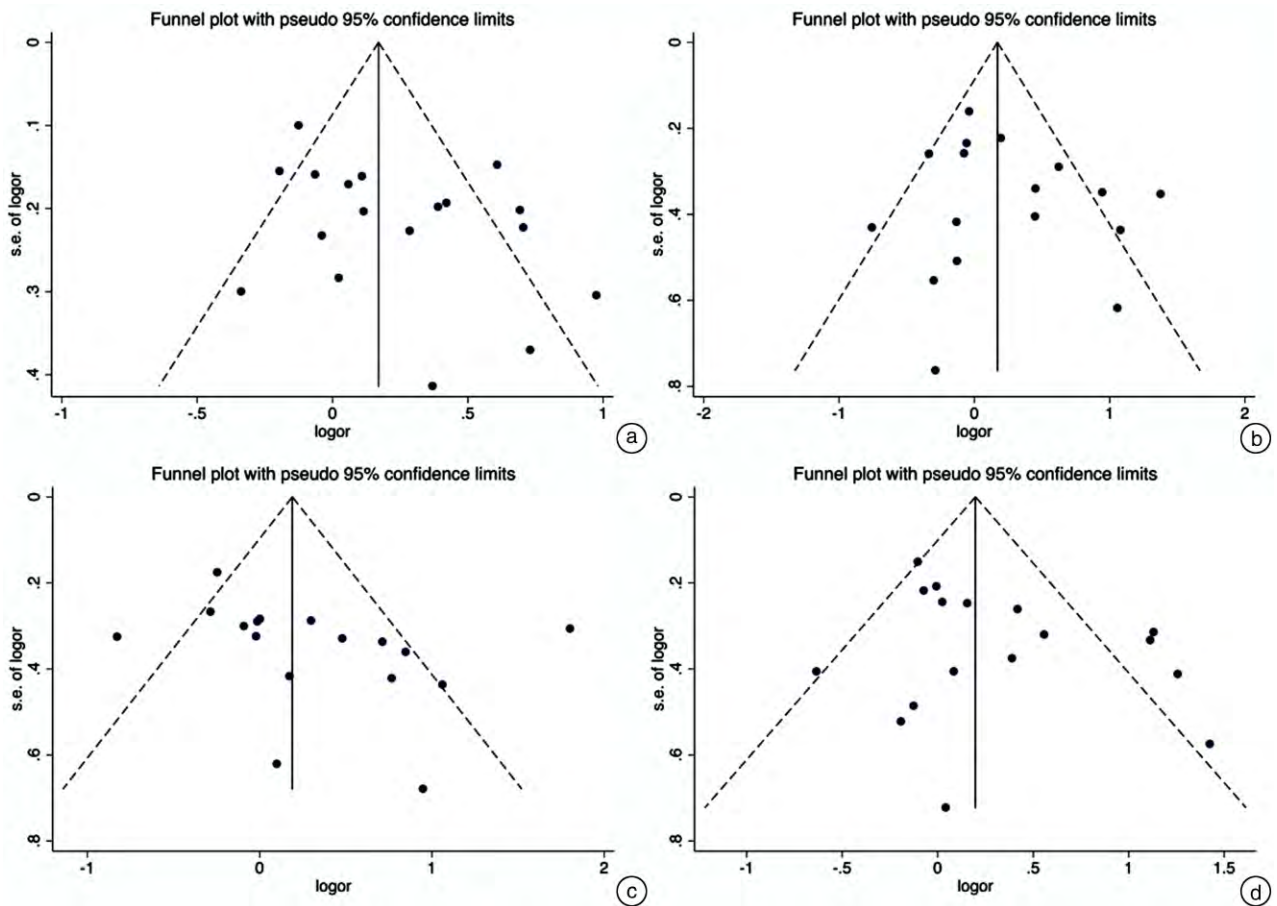
Figure 2 Forest map

ACE 基因多态性与 DCM 在东亚人群中有统计学关联。造成结果不同的最主要的原因是本研究纳入了中文的最新的研 究,而在以前的 meta 分析中仅仅纳入了英语撰写 的研究。众所周知,中西方在遗传学方面存在很多差别,本文发现了包括中国在内的东亚人群 DCM 患者 ACE 的 D 等位基因的频率要显著高于正常健康人群。同时各类模型(加性模型、显性模型以及隐性模型)都提示 D 等位基因能增加 DCM 的风险。而这些关联在非东亚国家并不显著。人群差异在 ACE 基因多态性与 DCM 的关联中可能起到了不可忽视的作用,这与以前的观点一致^[34]。

本文纳入的非东亚国家包括欧洲国家、非洲国家以及印度。这可能是造成亚组分析后非东亚国家仍存在异质性的原因。来自南非的研究尽管没有发现 ACE 基因多态性与 DCM 在病例与对照中有显著性差异,但是发现 DD 基因型与 DCM 患者

的左心室收缩性能降低和左心室增大有关^[27]。相反,来自土耳其的研究证明 DD 基因型和 D 等位基因能够增加 DCM 的风险,但是与疾病的严重程度无关^[34]。另外,来自英国的研究证明不仅 ACE 基因多态性与 DCM 无关,同时与疾病严重程度无关^[26]。不一样的结论也充分说明了人群的不同可能对 ACE 基因多态性与 DCM 的关系影响较大。

本文中有两项研究的对照组不符合 Hardy-Weinberg 定律^[25,32]。Meta 回归分析后发现,这两项研究对于本研究中所有模型的汇总后 OR 值均无明显影响。同时,我们注意到 DCM 的诊断在各个研究中没有统一的标准。这可能是造成异质性的原因之一。另外,我们注意到各个研究纳入人群的性别比、年龄段各有不同,可能对研究间的异质性也造成了一定的影响。此外,我们根据 NOS 评分划分为高质量组与低质量组后进行亚组分析发现,NOS 对于等位基因频率以及隐性基因模型的



a: 等位基因频率对比(D:I); b: 加性模型(DD:DI); c: 显性模型(DD+DI:II); d: 隐性模型(DD:DI+II)。

图3 ACE I/D 基因多态性与 DCM 关系的 meta 分析的漏斗图

Figure 3 A funnel diagram for meta analysis

异质性具有显著影响,这可能也是导致本文异质性的原因之一。

另外,在东亚的研究中,涉及了日本与中国两个国家。同时也涉及了中国南方汉族人群^[20]、中国香港地区^[16]、中国台湾地区^[25]的研究样本。但是经过研究后,所有模型均提示东亚研究间没有异质性。这也充分证明了尽管来自不同国家或地区,种族内部的一致性较好。

ACE 的 I/D 变异能显著影响血浆中血管紧张素 II 的浓度^[8-9]。血管紧张素 II 能促进细胞的增殖、迁移与肥大,同时促进炎症因子的发生,在心肌病中有重要作用^[19]。尽管不同人群中的结论各异,但 ACE 多态性的作用不容忽视,详细的机制需要更多的分子生物学研究来证实。

本研究存在一些缺陷。首先,非东亚国家的异质性的存在可能会影响结果的准确性。其次,本文纳入的部分研究的样本量比较低,可能对于结果的估计造成一定的影响。再次,DCM 可能由多种遗传因素导致^[1-2,5],我们无法获得 ACE 基因与其他导致 DCM 基因的协同与拮抗作用的相关信息。

总之,本文研究发现不同地域人群可能对

ACE 基因多态性与 DCM 的关系有一定的影响,更多的机制研究需要证明这一点。

参考文献

- [1] Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy[J]. Lancet, 2010, 375(9716): 752-762.
- [2] Pablo GP, Marta CM, Gonzalo GM, et al. Genetics in dilated cardiomyopathy[J]. Biomark Med, 2013, 7(4): 517-533.
- [3] Yoshikawa T, Baba A, Nagatomo Y. Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy[J]. Circ J, 2009, 73(4): 602-607.
- [4] Menon Shaji C, Olson Timothy M, Michels Virginia V. Genetics of familial dilated cardiomyopathy[J]. Progr Pediatr Cardiol, 2008, 25(1): 57-67.
- [5] Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals[J]. Clin Res Cardiol, 2017, 106(2): 127-139.
- [6] 施小晴. 扩张型心肌病候选基因多态性的最新研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(10): 1013-1018.
- [7] 施小晴, 王俊杰, 彭梦乐, 等. HSPB7 基因 rs1739843 多态性与扩张型心肌病易感性的关系: 病例对照和荟萃分析[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(5): 449-

- 453.
- [8] 石燕昆,杨丽霞. 血管紧张素转化酶基因多态性用于心血管疾病高危人群一级康复预防中的筛查[J]. 中国临床康复, 2005, 35(2): 129—131.
- [9] Morise T, Takeuchi Y, Takeda R. Angiotensin-converting enzyme polymorphism and essential hypertension [J]. Lancet, 1994, 343(8889): 125—125.
- [10] You F J, Shen DM. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphisms and the risk of heart disease: an updated meta-analysis [J]. Genet Mol Res, 2016, 15(1): 15017194.
- [11] Bai Y, Wang L, Hu S, et al. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis [J]. Mol Cell Biochem, 2012, 361(1—2): 297—304.
- [12] 张复贵, 闵新文, 曾秋棠, 等. 血管紧张素转化酶基因 Alu I/D 的多态性与心房颤动的关联研究[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(7): 531—535.
- [13] 李露, 李铭扬, 王祥宇, 等. ACE 基因插入/缺失多态性与中国原发性高血压患者 ACEI 降压效果及咳嗽风险关联性的 Meta 分析[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(3): 251—257.
- [14] Reynolds MV, Bristow MR, Bush EW, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Lancet, 1993, 342(8879): 1073—1075.
- [15] Rai TS, Dhandapany PS, Ahluwalia TS, et al. ACE I/D polymorphism in Indian patients with hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy [J]. Mol Cell Biochem, 2008, 311(1—2): 67—72.
- [16] Sanderson JE, Young RP, Yu CM, et al. Lack of association between insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and end-stage heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy in the Chinese [J]. Am J Cardiol, 1996, 77(11): 1008—1010.
- [17] Tiret L, Mallet C, Poirier O, et al. Lack of association between polymorphisms of eight candidate genes and idiopathic dilated cardiomyopathy—The CARDIGENE study [J]. JACC, 2000, 35(1): 29—35.
- [18] Yamada Y, Ichihara S, Fujimura T, et al. Lack of association of polymorphisms of the angiotensin converting enzyme and angiotensinogen genes with nonfamilial hypertrophic or dilated cardiomyopathy [J]. Am J Hypertens, 1997, 10(8): 921—928.
- [19] Yang J, Zhao Y, Hao P, et al. Impact of angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphisms on dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy risk [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63309.
- [20] 陈雯, 赵铁, 陈代娣, 等. 中国南方汉族人群特发性扩张型心肌病与 ACE 基因多态性的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(6): 24—26.
- [21] 孔月琼, 云美玲, 王柱贤. ACE 基因多态性与汉族扩张型心肌病的相关性[J]. 中国热带医学, 2012, 12(5): 623—624.
- [22] Well GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [M]. 2013: 111—125.
- [23] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. BMJ, 1997, 315(7109): 629—634.
- [24] Vancura V, Hubacek J, Malek I, et al. Does angiotensin-converting enzyme polymorphism influence the clinical manifestation and progression of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy? [J]. Am J Cardiol, 1999, 83(3): 461—462.
- [25] Harn HJ, Chang CY, Ho LI, et al. Evidence that polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene may be related to idiopathic dilated cardiomyopathy in the Chinese population [J]. Biochem Mol Biol Int, 1995, 35(6): 1175—1181.
- [26] Montgomery H E, Keeling P J, Goldman J H, et al. Lack of association between the insertion/deletion polymorphism of the antitensin-converting enzyme gene and idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. JACC, 1995, 25(7): 1627—1631.
- [27] Candy GP, Skudicky D, Mueller UK, et al. Association of left ventricular systolic performance and cavity size with angiotensin-converting enzyme genotype in idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Am J Cardiol, 1999, 83(5): 740—744.
- [28] 单江, 李忠银, 施育平, 等. 血管紧张素转换酶基因多态性与扩张型心肌病的关联研究[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(5): 286—288.
- [29] Tiago A D, Badenhurst D, Skudicky D, et al. An aldosterone synthase gene variant is associated with improvement in left ventricular ejection fraction in dilated cardiomyopathy [J]. Cardiovasc Res, 2002, 54(3): 584—589.
- [30] 吴格如, 马爱群, 李昭晖, 等. 扩张型心肌病与血管紧张素转换酶基因、chymase 基因多态性的研究[J]. 临床心血管病杂志, 2002, 18(3): 100—103.
- [31] 邹德玲, 袁凤贤, 郭津津, 等. 肥厚型和扩张型心肌病与血管紧张素转换酶基因多态性的关系[J]. 中国医科大学学报, 2003, 10(2): 70—72.
- [32] Ozhan H, Zungur M, Yazici M, et al. Angiotensin-converting enzyme, angiotensin II receptor, apolipoprotein E and endothelial constitutive nitric oxide synthase gene polymorphisms in dilated cardiomyopathy [J]. Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi, 2004, 32(5): 295—301.
- [33] Kucukarabaci B, Birdane A, Gunes HV, et al. Association between angiotensin converting enzyme (ACE) gene I/D polymorphism frequency and plasma ACE concentration in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2008, 8(1): 65—66.
- [34] Mahjoub S, Mehri S, Bousaada R, et al. Association of ACE I/D polymorphism in Tunisian patients with dilated cardiomyopathy [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2010, 11(3): 187—191.
- [35] Rani B, Kumar A, Bahl A, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms as potential modifiers of hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes [J]. Mol Cell Biochem, 2017, 427(1—2): 1—11.