

基于基因芯片检测的动脉粥样硬化性心血管疾病 高风险人群相关基因分析*

郑丽君¹ 钟萍¹ 王忠福² 何霞³ 胡金明¹ 何苗⁴ 张清琼¹ 郭建淑¹

[摘要] 目的:通过比较分析动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)高风险人群与健康人群相关的基因多态性差异,探讨ASCVD相关的发病机制。方法:选择2019年6月—2020年5月于四川省人民医院心内科门诊和住院治疗的患者,进行总体心血管危险评估,纳入危险分层为极高危和高危患者203例(病例组);另选择同期排除了慢性心脑血管疾病的健康体检者74例(对照组)。提取全血基因组DNA,采用针对东亚人群的Illumina ASA芯片进行基因组扫描,根据基因组数据库定位相关基因。比较两组人群在相关基因位点上不同基因型的分布情况,采用logistic回归分析相关基因位点与ASCVD的关系。结果:通过Illumina ASA芯片检测到的与ASCVD可能有关的CYP21A2、ACVRL1、COL3A1、SCN5A、KCNA5、LDLR、PCSK9基因的突变位点中≥3例的位点包括:rs6467、rs202242769、rs121909285、rs587779580、rs1805124、rs121908591、rs13306515、rs11583680。其中CYP21A2基因的rs6467、PCSK9基因的rs11583680、SCN5A基因的rs1805124(均 $P < 0.001$),病例组与对照组人群的基因型分布差异有统计学意义。高血压亚组患者和对照组人群在rs6467和rs11583680位点上的基因型分布差异有统计学意义($P < 0.001$)。在校正混杂因素(年龄、性别、BMI、吸烟和体育锻炼)后,多因素logistic回归分析结果显示,与PCSK9基因位点rs11583680位点的CC基因型相比,C等位基因突变(CT+TT基因型)是ASCVD($OR = 0.07, 95\%CI: 0.008 \sim 0.68, P = 0.02$)及高血压($OR = 0.045, 95\%CI: 0.01 \sim 0.95, P = 0.045$)的保护性因素。结论:PCSK9基因的rs11583680位点与ASCVD有关。

[关键词] 动脉粥样硬化性心血管疾病;高血压;基因芯片;单核苷酸多态性

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.10.008

[中图分类号] R54 [文献标志码] A

Related gene analysis of atherosclerotic cardiovascular disease high risk population based on gene chip detection

ZHENG Lijun¹ ZHONG Ping¹ WANG Zhongfu² HE Xia³ HU Jinming¹
HE Miao⁴ ZHANG Qingqiong¹ GUO Jianshu¹

(¹Department of Geriatric Cardiology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, 610072, China; ²Department of Interventional & Vascular Surgery, Chengdu Intergrated TCM & Western Medicine Hospital; Pharmacogenomics Laboratory, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital; ⁴Institute of Blood Transfusion, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College)
Corresponding author: ZHONG Ping, E-mail: aoaol@126.com

Abstract Objective: To explore the possible pathogenic mechanism of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) by comparing and analyzing the genetic polymorphisms between ASCVD high risk groups and healthy people. **Methods:** Patients who were treated in the Sichuan Provincial People's Hospital from June 2019 to May 2020 were selected for the ASCVD overall risk assessment, and 203 patients with extremely high risk and high risk were included in the case group. Other 74 healthy subjects excluded from chronic cardiovascular and cerebrovascular diseases in the same period were selected into the control group. Genomic DNA was extracted from whole blood, and genome scanning was performed using Illumina ASA chip for East Asian populations, and relevant genes were located according to the genome database. The distribution of different genotypes at relevant gene loci was compared between the two groups, and the relationship between relevant gene loci and ASCVD was analyzed

*基金项目:2019年四川省医学会高血压疾病(泰阁)专项课题(No:2019TG02)

¹四川省医学科学院·四川省人民医院老年心血管内科(成都,610072)

²成都市中西医结合医院·成都市第一人民医院介入血管外科

³四川省医学科学院·四川省人民医院药物基因组实验室

⁴中国医学科学院北京协和医学院输血研究所

通信作者:钟萍, E-mail: aoaol@126.com

引用本文:郑丽君,钟萍,王忠福,等.基于基因芯片检测的动脉粥样硬化性心血管疾病高风险人群相关基因分析[J].临床心血管病杂志,2022,38(10):796-800. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.10.008.

by logistic regression. **Results:** Among the mutation sites of CYP21A2, ACVRL1, COL3A1, SCN5A, KCNA5, LDLR, and PCSK9 genes that may be related to ASCVD detected by the Illumina ASA chip, the sites with ≥ 3 cases included rs6467, rs202242769, rs121909285, rs587779580, rs1805124, rs121908591, rs13306515, and rs11583680. The genotype distribution differences in rs6467 at CYP21A2, rs11583680 at PCSK9, and rs1805124 at SCN5A (all $P < 0.001$) between the case group and the control group was statistically significant. The genotype distributions of rs6467 and rs11583680 between the hypertensive subgroup and the control group were statistically significant ($P < 0.001$). After adjusting for confounding factors (age, sex, BMI, smoking, and physical exercise), multivariate logistic regression analysis showed that the C allele mutation (CT + TT genotype) was a protective factor for ASCVD ($OR = 0.07$, $95\%CI: 0.008 - 0.68$, $P = 0.02$) and hypertension ($OR = 0.045$, $95\%CI: 0.01 - 0.95$, $P = 0.045$) compared with CC genotype at rs11583680 of PCSK9 locus. **Conclusion:** rs11583680 at the PCSK9 gene may be associated with ASCVD

Key words atherosclerotic cardiovascular disease; hypertension; gene chip; single nucleotide polymorphism

心血管病是造成我国居民死亡和疾病负担的首要病因,据2019年《中国心血管病报告》,我国心血管疾病病死率仍居首位,且发病率呈上升趋势^[1]。以缺血性心脏病和缺血性卒中为主的动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)病死率升高更为明显^[2]。ASCVD发病机制复杂,为遗传和环境因素共同作用所致。随着基因分析技术的进步,通过全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)和相关研究已发现了多个ASCVD关联基因,如LDLR、APOB、PCSK9基因等^[3]。但相关数据多来源于欧美人群。近10年开展的针对我国汉族人群进行的GWAS,发现了多个新的易感基因位点,但聚焦在冠心病、脑梗死等某一种动脉粥样硬化性疾病。ASCVD是一大类具有共同发病机制的疾病群,其高危人群的10年发病风险 $\geq 10\%$,这类人群同样存在心血管疾病的遗传背景^[4]。纳入ASCVD高危人群的研究能更全面地反映ASCVD的遗传机制。基因芯片技术是一种具有高通量、高效率的基因检测方法,近年被广泛应用于医学研究。本研究通过针对东亚人群的Illumina ASA基因芯片分析我国ASCVD患者及高危人群的相关基因位点,探索ASCVD潜在的遗传机制。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2019年6月—2020年5月于四川省人民医院就诊的慢性心脑血管相关疾病患者,包括高血压病、糖尿病、高脂血症、周围血管疾病、冠心病、缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作。根据纳入及排除标准最终纳入病例组203例,年龄(61.68 ± 15.06)岁,其中高血压167例(82.3%)、糖尿病33例(16.3%)、高脂血症52例(33.5%)、外周动脉粥样硬化症46例(22.7%)、冠心病32例(15.8%)、脑梗死29例(14.3%)。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;根据《中国成人血脂异常防治指南2016修订版》标准总体心血管风险评估为极高危和高危^[5]。排除标准:个人不愿意配合;妊娠期和哺乳期妇女。对照

组为排除了慢性心脑血管疾病的健康体检者74例。本研究通过四川省人民医院医学伦理委员会的批准[编号:伦理(研)2018年第58号],所有入选者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 所有对象在知情同意后,由统一培训过的调查员进行调查。调查内容包括基本资料(年龄、性别、生活习惯等)和体格检查(身高、体重、血压)。其中,吸烟指现在至少吸1支/d,持续时间 ≥ 6 个月;体育锻炼指锻炼频率 ≥ 3 d/周,且每天至少30 min。

1.2.2 基因检测 另采集受试者外周血5 mL置于EDTA抗凝管,采用QIAamp DNA Blood Mini Kit(Qiagen)提取血样中的基因组DNA。使用Illumina公司针对东亚人群设计的Asian Screening Array(ASA)基因芯片在iScan仪器上对样本进行检测。通过检索NCBI的Clinvar等数据库,对与发病相关的基因及突变位点进行整理筛选。

1.2.3 基因筛选 经检索文献,本研究选择近年新发现与ASCVD和(或)高血压发病可能有关,目前研究较少或尚未在中国人群中进行相关验证的基因位点进行分析,包括CYP21A2、ACVRL1、COL3A1、SCN5A、KCNA5及LDLR、PCSK9这几个基因的相关位点。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,非正态分布的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料以率(%)或构成比表示。采用 χ^2 检验进行组间比较。采用 χ^2 检验计算基因型分布是否符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律。采用logistic回归分析各基因位点与ASCVD之间的关系。以 $P < 0.001$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 与ASCVD和(或)高血压可能相关的基因位点

通过Illumina ASA芯片检测到纳入人群在CYP21A2、ACVRL1、COL3A1、SCN5A、KCNA5、

LDLR、PCSK9 基因的突变位点中,以下位点存在 ≥ 3 例的突变:rs6467、rs202242769、rs121909285、rs587779580、rs1805124、rs121908591、rs13306515、rs11583680。具体突变位点信息见表 1。

表 1 与 ASCVD 和(或)高血压可能相关的单核苷酸多态性位点
 Table 1 SNPs that may associated with ASCVD and/or hypertension

SNP	染色体	位点	基因	野生型	等位基因	功能
rs6467	6	632039081	CYP21A2	CC	C/G	编码 21 羟化酶 ^[6-7]
rs202242769	6	32040723	CYP21A2	GG	G/A	
rs121909285	12	51913187	ACVRL1	GG	G/T	影响 TGF- β 通路,导致内皮细胞和平滑肌细胞功能障碍 ^[8]
rs587779580	2	189004338	COL3A1	GG	G/A	编码 3 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链 ^[9]
rs1805124	3	38603929	SCN5A	TT	T/C	编码钠通道 Nav1.5 α 亚基,受血清和糖皮质激素诱导激酶(SGK1)调控,SGK1 与血压等有关 ^[10-11]
rs121908591	12	5045727	KCNA5	CC	C/T	调节钾离子稳态,可能参与调控 PCSK9 的表达 ^[12-13]
rs13306515	19	11110767	LDLR	CC	C/A	影响血脂代谢
rs11583680	1	55039995	PCSK9	CC	C/T	失功能性突变,可能降低血浆胆固醇浓度

2.2 病例组与对照组突变位点比较

病例组与对照组在 rs6467、rs1805124、rs11583680 上的基因型分布差异有统计学意义(均 $P < 0.001$),在 rs202242769、rs121909285、rs587779580、rs121908591 及 rs13306515 上的基因型分布差异无统计学意义。见表 2。

表 2 病例组与对照组突变位点的比较

Table 2 Detected SNPs in ASCVD group and control group

位点	对照组 (74 例)	病例组 (203 例)	χ^2	P 值
	突变型/ 野生型	突变型/ 野生型		
rs6467	0/74	29/174	11.81	<0.001
rs202242769	0/74	3/200	0.16	0.690
rs121909285	0/74	5/198	0.73	0.390
rs587779580	0/74	5/198	0.73	0.390
rs1805124	6/68	0/203	13.22	<0.001
rs121908591	1/73	3/200	0.24	0.620
rs13306515	3/71	0/203	4.97	0.026
rs11583680	8/66	1/202	15.23	<0.001

2.3 高血压亚组、高脂血症亚组与对照组突变位点的比较

对比高血压亚组、高脂血症亚组与对照组在各 SNP 位点的基因型分布,结果显示高血压亚组与对照组在 rs6467、rs11583680 上的基因型分布差异有统计学意义(均 $P < 0.001$),在 rs1805124 上的基因型分布差异无统计学意义。高脂血症亚组与对照组在 rs6467、rs11583680、rs1805124 的基因型分布差异无统计学意义。见表 3、4。

表 3 高血压亚组与对照组突变位点比较

Table 3 Detected SNPs in hypertension subgroup and control group

位点	对照组 (74 例)	高血压亚组 (167 例)	χ^2	P 值
	突变型/ 野生型	突变型/ 野生型		
rs6467	0/74	25/142	12.36	<0.001
rs11583680	8/66	1/166	12.17	<0.001
rs1805124	6/68	0/167	10.75	0.001

表 4 高脂血症亚组与对照组突变位点比较

Table 4 Detected SNPs in hyperlipidemia subgroup and control group

位点	对照组 (74 例)	高脂血症亚组 (68 例)	χ^2	P 值
	突变型/ 野生型	突变型/ 野生型		
rs6467	0/74	10/58	9.568	0.002
rs11583680	8/66	0/68	5.89	0.015
rs1805124	6/68	0/68	3.93	0.048

2.4 ASCVD 高风险人群相关基因位点的 logistic 回归分析

把因变量 ASCVD 高风险人群组赋值为 1,对照组赋值为 0 作为参照,进行二元 logistic 回归分析。年龄、性别、吸烟、BMI、体育锻炼作为校正因素,与 rs6467、rs11583680、rs1805124 位点一起进入模型。在校正混杂因素后,结果显示与 rs11583680 位点的 CC 基因型相比,C 等位基因突变(CT+TT 基因型)是 ASCVD 的保护性因素。见表 5。

表 5 ASCVD 相关基因位点的 logistic 回归分析
 Table 5 Risk factors of ASCVD analyzed by logistic regression analysis

位点	类型	例数	B	SE	Wals	P 值	OR 值	95%CI
rs6467	CC	243					1.00	
	CG+GG	29	20.03	6564.82	0.00	0.998	<0.001	
rs11583680	CC	263					1.00	
	CT+TT	9	-2.61	1.14	5.28	0.02	0.07	0.008~0.68
rs1805124	CC	268					1.00	
	CT	4	-21.68	18565.87	0.00	0.999	0.00	

2.5 高血压人群相关基因位点的 logistic 回归分析

把高血压人群组赋值为 1,健康对照组赋值为 0 作为参照,进行二元 logistic 回归分析。年龄、性别、吸烟、饮酒、BMI 作为校正因素,与 rs6467、rs11583680 位点一起进入模型。在校正混杂因素

后,结果显示与 rs11583680 位点的 CC 基因型相比,C 等位基因突变(CT+TT 基因型)是高血压的保护性因素($OR = 0.045, 95\%CI: 0.01 \sim 0.95, P = 0.045$)。见表 6。

表 6 高血压相关基因位点的 logistic 回归分析
 Table 6 Risk factors of hypertension analyzed by logistic regression analysis

位点	类型	例数	B	SE	Wals	P 值	OR 值	95%CI
rs6467	CC	211					1.00	
	CG+GG	24	20.50	6957.64	0.00	0.998	<0.001	
rs11583680	CC	226					1.00	
	CT+TT	9	-2.287	1.14	4.00	0.045	0.10	0.01~0.95

3 讨论

ASCVD 严重威胁人类健康,其发生、发展机制一直是研究的热点和难点,但目前具体机制尚未完全阐明。本研究针对 ASCVD 高风险人群,利用针对亚洲人群的 Illumina ASA 芯片,就近年 GWAS 及其他研究新发现的可能与 ASCVD 和高血压相关的 CYP21A2 基因、PCSK9 基因的失功能性突变位点等在中国人群中进行研究。

本研究中单因素分析结果显示,rs6467 和 rs11583680 的不同基因型在 ASCVD 高风险人群、高血压人群与健康人群的分布差异有统计学意义($P < 0.001$)。在校正混杂因素(年龄、性别、BMI、吸烟和体育锻炼)后,多因素 logistic 回归分析显示,与 PCSK9 基因位点 rs11583680 位点的 CC 基因型相比,C 等位基因突变(CT+TT 基因型)降低了 ASCVD、高血压的发生风险。

PCSK9 基因位于人 1 号染色体 p32.3,通过与低密度脂蛋白受体(LDLR)结合阻止受体-配体复合物的构象变化,降低 LDLR 水平,使低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高^[14-15]。PCSK9 作为一种高效安全的干预靶点,是近年来降胆固醇治疗的热点^[16]。根据 PCSK9 基因突变对 PCSK9 活性的影响,可分为失功能性突变和功能获得性突变。大量文献报道 PCSK9 基因功能获得性突变是导致家族性胆固醇增多症的病因之一。PCSK9 基因失功能

性突变已被证实与降低 LDL-C 浓度及动脉粥样硬化性疾病风险有关^[17-20]。但也有研究发现 PCSK9 失功能性突变与升高空腹血糖浓度、体重及腰臀比及增加新发 2 型糖尿病风险有关^[21]。相关位点的突变频率在不同种族之间差异很大,其中一项针对非裔美国人的研究发现这类突变主要存在于无心血管疾病的人群中^[22-23]。rs11583680 位点在欧洲人群中被证实与降低 LDL-C 浓度有关,被认为是失功能性突变位点^[21]。本研究首次在中国人群中证实 rs11583680 与 ASCVD 有关,与国外的研究结果一致。但本研究未发现其与高脂血症的关系,考虑可能与本研究样本较小及纳入人群使用了影响血脂的药物有关。

关于 PCSK9 与高血压及血压的关系目前存在争议。既往有研究在动物模型中发现,PCSK9 可调节上皮钠通道蛋白(ENaC)Na 的重吸收,且在非裔美国人中的研究也发现 PCSK9 基因的罕见突变位点与血压相关^[24]。但在后续敲除 PCSK9 基因的大鼠模型中,并未发现血压及盐平衡的改变^[25]。本研究结果提示 rs11583680 位点与高血压相关。但我国 80%~90% 的高血压人群伴有一种或多种 ASCVD 危险因素,其中高胆固醇血症是高血压患者最常见的并存心血管危险因素^[26]。本研究中 PCSK9 与高血压的关联,不能排除高血压患者合并 ASCVD 危险因素的影响,该位点与高血压之间

是否存在直接关联有待进一步研究。

心血管疾病发病机制复杂,是多基因与环境因素共同参与的结果,目前已发现的遗传相关基因仅能解释很小一部分作用。本研究纳入 ASCVD 患者及高风险人群,以健康体检人群为对照,能更好地突出 ASCVD 这一大类疾病的遗传机制。本研究发现 rs11583680 对我国 ASCVD 的作用,为该疾病的防治提供了新的思路。但由于本研究人群相对较少,缺乏在其他人群中的验证,无法确定 rs11583680 影响 ASCVD 的机制。下一步将通过扩大检测人数、扩大数据库范围,为 ASCVD 患者的预防、治疗提供更坚实的理论支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告 2019[J]. 心肺血管病杂志,2020,39(10):1157-1162.
- [2] 中华医学会心血管病学分会,中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会,中国老年学和老年医学会心脏专业委员会,等. 中国心血管病一级预防指南[J]. 中华心血管病杂志,2020,48(12):1000-1038.
- [3] Borén J,Chapman MJ,Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease; pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. Eur Heart J, 2020,41(24):2313-2330.
- [4] 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南[J]. 中华预防医学杂志,2019,53(1):13-35.
- [5] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志,2016,31(10):937-953.
- [6] Lu XF,Wang LY,Lin X, et al. Genome-wide association study in Chinese identifies novel loci for blood pressure and hypertension[J]. Hum Mol Genet,2015,24(3):865-874.
- [7] Falhammar H,Nordenstrom A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome[J]. Endocrine,2015,50(1):32-50.
- [8] González-Núñez M, Muñoz-Félix JM, López-Novoa JM. The ALK-1/Smad1 pathway in cardiovascular physiopathology. A new target for therapy? [J]. Biochim Biophys Acta,2013,1832(10):1492-510.
- [9] Yim J,Cho H,Rabkin SW. Gene expression and gene associations during the development of heart failure with preserved ejection fraction in the Dahl salt sensitive model of hypertension[J]. Clin Exp Hypertens, 2018,40(2):155-166.
- [10] Lang F,Shumilina E. Regulation of ion channels by the serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 [J]. FASEB J,2013,27(1):3-12.
- [11] Lang F,Voelkl J. Therapeutic potential of serum and glucocorticoid inducible kinase inhibition[J]. Expert Opin Investig Drugs,2013,22(6):701-714
- [12] Mirchi LF,Chyliková B,Janků M, et al. Transcriptional analysis of left ventricle myocardium in an SHR congenic line with ameliorated cardiac fibrosis [J]. Physiol Res,2019,68(5):747-755.
- [13] Bensenor I,Padilha K,Lima IR, et al. Genome-Wide Association of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Plasma Levels in the ELSA-Brasil Study[J]. Front Genet,2021,12:728526.
- [14] 方明华,杨丽丽,吕文山,家族性高胆固醇血症分子遗传学机制及干预进展[J]. 国际遗传学杂志,2019,42(3):234-239.
- [15] 陆言巧,沈兰,何奔. PCSK9 抑制剂的机制及其临床进展[J]. 临床心血管病杂志,2020,36(1):14-19.
- [16] 彭道泉,杨阳. 血脂管理与 ASCVD 的回顾与展望 [J]. 临床心血管病杂志,2020,36(9):783-786.
- [17] Dron JS,Hegele RA. Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants[J]. Curr Opin Lipidol,2017,28(2):161-169.
- [18] Small AM,Huffman JA,Klarin D, et al. PCSK9 loss of function is protective against extra-coronary atherosclerotic cardiovascular disease in a large multi-ethnic cohort[J]. PLoS One,2020,15(11):e0239752.
- [19] Mefford MT,Marcovina SM,Bittner V, et al. PCSK9 loss-of-function variants and Lp(a) phenotypes among black US adults[J]. J Lipid Res,2019,60(11):1946-1952.
- [20] Kent ST,Rosenson RS,Avery CL, et al. PCSK9 Loss-of-Function Variants, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Data From 9 Studies of Blacks and Whites[J]. Circ Cardiovasc Genet,2017,10(4):e001632.
- [21] Schmidt AF,Swerdlow DI,Holmes MV, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2017,5(2):97-105.
- [22] Wu NQ,Li JJ. PCSK9 gene mutations and low-density lipoprotein cholesterol[J]. Clin Chim Acta,2014,431:148-153.
- [23] Lacaze P,Riaz M,Sebra R, et al. Protective lipid-lowering variants in healthy older individuals without coronary heart disease[J]. Open Heart,2021,8(2).
- [24] Tran NT,Aslibekyan S,Tiwari HK, et al. PCSK9 variation and association with blood pressure in African Americans: preliminary findings from the HyperGEN and REGARDS studies[J]. Front Genet,2015,6:136.
- [25] Berger JM,Vaillant N,Le May C, et al. PCSK9-deficiency does not alter blood pressure and sodium balance in mouse models of hypertension[J]. Atherosclerosis,2015,239(1):252-259.
- [26] Hypertensive Group of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Expert consensus on the comprehensive management of blood pressure and dyslipidemia in Chinese hypertensive patients [J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi,2021,49(6):554-563.

(收稿日期:2022-12-26)