

内皮型一氧化氮合酶基因 G894T 多态性与青海省汉族妊娠高血压综合征的相关性

李红荣 李长兴 王香林 庄文婷 闫帅 李建华*

(青海大学医学院基础医学部解剖学教研室 西宁 810001)

[摘要] 目的 探讨内皮型一氧化氮合酶(eNOS) G894T 基因多态性与青海省汉族妊娠高血压综合征(PIH)的相关性。方法 采用限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)方法对138名妊娠高血压综合征患者和135名正常孕妇eNOS 基因 G894T 多态性进行分型,并测序验证。结果 妊娠高血压综合征组基因型频率野生型(GG)、杂合子型(GT)和突变纯合子型(TT)分别为17.4%、82.6%、0;对照组分别为0.95.6%、4.4%,两组基因型频率分布有差异($P < 0.05$)。妊娠高血压综合征组eNOS 等位基因频率G、T分别为58.7%、41.3%;对照组分别为47.8%、52.2%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。妊娠高血压综合征组G 基因频率高于对照组。结论 eNOS 基因 G894T 多态性可能与青海省汉族妊娠高血压综合征有关,G 等位基因可能为妊娠高血压综合征的易感基因($OR = 1.229$, 95% CI : 1.048 ~ 1.441),T 等位基因可能为妊娠高血压综合征的保护基因。携带GG 基因型的孕妇可作为青海省妊娠高血压综合征的易感人群。

[关键词] 妊娠高血压综合征;多态性;内皮型一氧化氮合酶;限制性片段长度多态性聚合酶链反应;孕妇

[中图分类号] R3 **[文献标志码]** A **[DOI]** 10.16098/j.issn.0529-4356.2017.03.018

Association between G894T polymorphism of endothelial nitric oxide gene and pregnancy-induced hypertension syndrome in Han group of Qinghai

LI Hong-rong, LI Chang-xing, WANG Xiang-lin, ZHUANG Wen-ting, YAN Shuai, LI Jian-hua*

(Department of Human Anatomy, Basic Medicine, Medical College of Qinghai University, Xi'ning 810001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the association between the gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and pregnancy-induced hypertension syndrome (PIH) in Han population of Qinghai. **Methods** eNOS genotype with polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism was performed in 138 PIH subjects and 135 normal pregnancy subjects. The mutation was confirmed by DNA sequencing. **Results** The frequencies of eNOS GG, GT and TT genotypes were 17.4%, 82.6%, 0 in PIH group and 0%, 95.6%, 4.4% in control Group. There were differences between the two groups of genotype frequency distribution ($P < 0.05$). The frequencies of the two alleles G and T were 58.7%, 41.3% in PIH group and 47.8%, 52.2% in control group respectively ($P < 0.05$). The frequency of G gene in PIH group was higher than the control group. **Conclusion** The study suggests an association between the G894T polymorphism of eNOS gene and PIH in Han group of Qinghai. G allele may be a susceptible gene to PIH ($OR = 1.229$, 95% CI : 1.048 ~ 1.441) and T allele may be a protective gene to PIH. Pregnant women with GG genotype may be a high susceptible group of pregnancy induced hypertension in Qinghai province.

[Key words] Pregnancy-induced hypertension syndrom; Polymorphism; Endothelial nitric oxide synthase; Restriction fragment length polymorphism polymerase chain reaction; Pregnant woman

妊娠高血压综合征(pregnancy-induced hypertension syndrom, PIH)是产科常见疾病,是引起孕产妇及胎儿死亡的主要原因。国外发病率为7%~

12%,我国为9.4%,高原地区为24%左右^[1]。一氧化氮(NO)是重要的血管紧张性调节分子,在卵泡发育和成熟、胚胎植入、妊娠维持、分娩等许多生理过

[收稿日期] 2016-12-22 **[修回日期]** 2017-02-14

[基金项目] 青海省科技厅计划项目(2015-ZJ-746)

[作者简介] 李红荣(1982—),女(汉族),甘肃省白银市人,在读硕士研究生,主管护师。

* 通讯作者(To whom correspondence should be addressed)

E-mail: lijianhua@qhu.edu.cn Tel: (0971) 5127850

程中发挥重要的调节作用^[2]。NO 合成的唯一限速酶是一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)。NOS 广泛分布于人体内,可分为同工酶 I (NOS I),同工酶 II (NOS II),同工酶 III (NOS III) 又称为内皮型(eNOS)。人类编码 eNOS 的基因位于染色体 7q35-36,有 26 个外显子,长 21kb。第 7 外显子存在 1 个 SNP,可导致所编码的第 298 位点的谷氨酸(Glu)被天冬氨酸(Asp)替换(Glu298Asp),又称 G894T^[3]。近年来一些学者发表了 G894T 多态性与 PIH 相关性报道,但对于高原地区 G894T 多态性与 PIH 相关性报道较少,青海省大部分地区属于高原地区,现就青海省汉族孕妇中 eNOS 基因 G894T 多态性与 PIH 的相关性进行初步研究。

对象和方法

1. 研究对象

273 名受试者均是青海省籍人,汉族,观察组 138 例,符合 1996 年美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)提出的分类方法与诊断标准^[1]。同时排除妊娠前患有高血压、糖尿病、肾病等慢性病,年龄 23~35 岁,平均年龄(28.6±5.8)岁。对照组 135 例,为随机选取产前体检正常的孕妇,年龄 21~32 岁,平均年龄(26.4±2.2)岁。所有受试对象来源于青海省西宁市各大医院,如青海省人民医院、青海大学附属医院、西宁市第二人民医院等。签署受试者知情同意书,不损害研究对象健康,维护她们的权利及隐私。

2. 研究方法

2.1 基因组 DNA 提取:取受试者外周静脉血 2ml,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝。采用血液、细胞、组织基因组 DNA 提取试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司生产]提取全血基因组 DNA, -20℃ 冰箱保存。

2.2 引物设计及 PCR 反应:参考文献合成 eNOS 基因 G894T 多态性位点引物(上游引物 5'-catgaggetcagcccccagaac-3' 和下游引物 5'-agtcaatcccttgggtgctcac-3')^[4]。eNOS 基因 G894T 多态性检测采用 PCR-RFLP 方法,所用内切酶为 BAN II (New England Biolabs, Beverly, MA)。PCR 总反应体系 20μl: 2×TaqPCR Master Mix 10μl [天根生化科技(北京)有限公司生产],双蒸水(ddH₂O) 6μl,上下游引物各 1μl,模板 DNA 2μl,PCR 反应条件:95℃ 预变性 5min 后进入循环:95℃ 30s, 63℃ 30s, 72℃ 45s(共 32 个循环),72℃ 延伸 10min。PCR 产物经过 2% 琼脂糖凝胶电泳检测,片段长度为 207bp。

2.3 酶切及 DNA 分型:取 PCR 产物 8μl 用 Ban II 内切酶 1μl, 10×Tag Buffer 5μl, ddH₂O 6μl, 总体积 20μl。经 37℃ 水浴锅消化 1h,酶切产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳,PCR 产物被 Ban II 切为小片段(125 bp 82bp),基因型为 GG 型,如果发生突变, Ban II 将不能切断 PCR 产物。酶切产物为 1 个条带(207bp),基因型为 TT 型。酶切产物为 3 个条带(207bp、125 bp 和 82 bp) 基因型为 GT 型。Ban II 的识别位点为 5'... GRGCY ΔC...3', 3'... C ΔYCGRG...5'。Y 为 C 或 T, R 为 A 或 G。将基因型为 GG 型、GT 型、TT 型的 PCR 产物样品各 2 份送上海生工生物工程有限公司测序验证。

3. 统计学分析

数据分析采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析,计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验。群体等位基因是否符合 Hardy-Weinberg 平衡(哈温平衡)以及对照组和观察组基因型分布是否有统计学意义采用 χ^2 检验。以比值比(OR)及 95% 可信区间(CI)判断关系的相对强度。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组临床参数比较

妊娠高血压综合征(PIH)组与对照组年龄、孕周、孕妇体重相比无统计学差异(*P* > 0.05),两组收缩压与舒张压及胎儿体重相比差异有统计学意义(*P* < 0.05),PIH 组收缩压及舒张压高于对照组,新生儿体重低于对照组,见表 1。

2. PCR 产物检测

PCR 产物经过琼脂糖凝胶电泳检测,产物片段长度为 207bp,见图 1。结果显示,PCR 扩增成功,条带清晰。

3. 多态性分型

eNOS 基因型可分为 GG 型 GT 型 TT 型,PCR 产物经过酶切后显示出 207、125 和 82bp 3 条条带为 GT 基因型;125 和 82bp 两条条带为 GG 基因型;207bp 条带为 TT 基因型,见图 2。

4. eNOS G894T SNP 位点测序鉴定

eNOS G894T SNP 位点进一步通过测序进行确认,测序结果见图 3。

5. 两组间基因型及等位基因频率比较

妊娠高血压综合征(PIH)组与对照组基因型频率比较存在差异性($\chi^2 = 30.897$, *P* < 0.01)。PIH 组中 GG 基因型频率 17.4% 高于对照组 0%,GT 基因型频率 82.6% 低于对照组 95.6%,TT 基因型频率 0% 低于对照组 4.4%;两组间等位基因频率比较有统计学差异($\chi^2 = 6.536$, *P* < 0.05),PIH 组 G 等位

表 1 研究对象一般临床资料($\bar{x} \pm s$)
Table 1 The general clinical data of the object in the study ($\bar{x} \pm s$)

组别 groups	年龄(岁) age(year)	体重(kg) weigh(kg)	孕周(周) gestational age (week)	收缩压(mmHg) systolic blood pressure(mmHg)	舒张压(mmHg) diastolic blood pressure(mmHg)	新生儿体重(g) birth weight(g)
妊娠高血压综合征组 PIH group	28. 6 \pm 5. 8	68. 1 \pm 9. 8	37. 4 \pm 5. 1	130. 2 \pm 20. 3	87. 8 \pm 12. 9	2738. 7 \pm 523. 9
对照组 control group	26. 4 \pm 2. 2	70. 1 \pm 7. 3	39. 5 \pm 1. 2	111. 0 \pm 12. 3	74. 4 \pm 5. 3	3150. 0 \pm 495. 8
<i>t</i>	1. 337	-0. 635	-1. 381	3. 274	3. 717	-2. 478
<i>P</i>	0. 188	0. 531	0. 177	0. 002	0. 001	0. 017

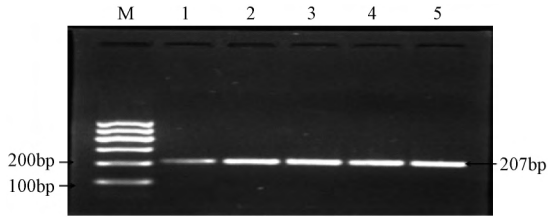


图 1 eNOS 基因 G894 位点 PCR 产物电泳图 M. DNA 分子量标准
Fig.1 Electrophoregram of PCR products of eNOS G894 gene loci M. DNA molecular weight standard

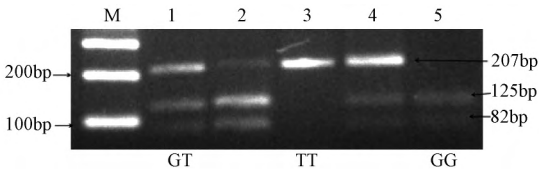


图 2 eNOS 基因 G894 位点酶切产物电泳图 M. DNA 分子量标准; 1、2、4. GT 杂合子型; 3. TT 突变纯合子型; 5. GG 野生型
Fig.2 Electrophoregram of enzyme product of eNOS G894 gene loci M , DNA molecular weight standard; 1 , 2 , 4 , GT heterozygous type; 3 , Homozygous mutant TT type; 5 , GG wild type

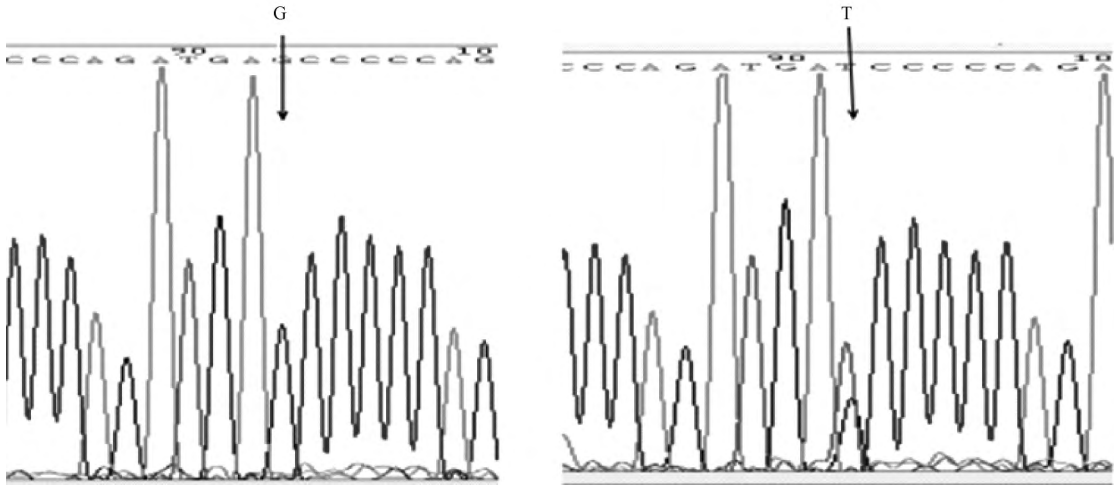


图 3 eNOS 基因 G894 位点测序结果
A. eNOS 基因 G894 位点 G 碱基单峰; B. G , T 碱基重叠峰
Fig.3 Sequencing results of G894 eNOS gene loci
A , G894 eNOS gene loci G base unimodal; B , G , T , Bases overlapping peaks

基因频率 58. 7% 高于对照组 47. 8% ,T 等位基因频率 41. 3% 低于对照组 52. 2% 。妊娠高血压综合征组与对照组相比($OR = 1. 553$,95% CI 为 1. 107 ~ 2. 178) ,G 等位基因为 PIH 的易感基因($OR = 1. 229$,95% CI 为 1. 048 ~ 1. 441) ,T 等位基因为 PIH 的保护基因($OR = 0. 791$,95% CI 为 0. 660 ~ 0. 948) ,见表 2。

讨 论

eNOS 是人体内 NO 合成的关键因子 ,它合成的 NO 主要调节血管张力 ,强烈抑制 eNOS 表达将升高血压约 30 mmHg^[5]。eNOS 及合成的 NO 存在于胎盘血管、绒毛膜、滋养细胞 ,维持正常妊娠血管张力和胎盘血液供应^[6]。研究表明 ,eNOS 在妊娠高血压综合征的发病中起重要作用 ,在 PIH 患者胎盘合

表 2 eNOS 基因 G894 位点多态性分布频率(*n* , %)Table 2 Loci polymorphism distribution frequency of eNOS gene G894 (*n* , %)

组别 groups	<i>n</i>	基因型频率(genotype frequency)			等位基因频率(allele frequency)	
		GG	GT	TT	G	T
妊娠高血压综合征组 PIH group	138	24(17. 4)	114(82. 6)	0(0)	162(58. 7)	114(41. 3)
对照组 control group	135	0(0)	129(95. 6)	6(4. 4)	129(47. 8)	141(52. 2)

体滋养细胞中 eNOS mRNA 的表达强度降低,使胎盘 eNOS 和 NO 含量降低,导致胎盘功能不良和胎儿-胎盘循环阻力增加^[7-8]。原因可能为 NO 通过可溶性鸟苷酸环化酶(GS) 信号通路维持血管张力, NO 含量的降低可导致血管张力增高,血压升高^[9]。另外,在妊娠过程中 NO 可通过降低胎盘血管对缩血管因子的反应从而降低胎盘血管阻力,NO 含量的降低使胎盘血管对缩血管因子敏感性增加,导致胎盘血管收缩,胎盘缺血缺氧引起妊娠高血压综合征的病理损害,同时 NO 具有调节免疫功能及滋养细胞分化,有利于维持正常妊娠^[10,11]。

eNOS G894T 多态性是研究领域的热点,eNOS G894T 也就是 eNOS Glu 298 Asp 多态性。有报道认为,eNOS Asp 298 具有和 Glu 298 相同的酶活性,但更容易发生选择性裂解 N-末端 35kD 和 C-末端 100kD 的两个片段,使 eNOS 完整性受损,导致 eNOS 的功能下降,NO 的生成减少,血管紧张性增高^[12-14]。也有研究认为,Glu 突变为 ASP 没有改变 eNOS 功能,不同基因型血浆中 NO 含量没有差异^[15]。

我们探讨 eNOS G894T 多态性与青海省汉族妊娠高血压的相关性,结果表明,eNOS G894T 多态性在青海省汉族妇女中基因型以突变杂合型 GT 型多见,这与其他学者研究不相符,在他们研究中以野生型 GG 型多见。可能原因为,高原环境对基因多态性产生自然选择。另外,在特定时间对妊娠妇女研究,使研究对象发生选择偏倚性。有报道 eNOS G894T 与高原适应有关^[16]。在高原环境下,内皮细胞代谢受损使 NOS 表达受抑制,NO 合成减少,NO 的生成需要氧的参与,在缺氧的环境中 NO 生成减少。也有报道认为,低氧时可诱导缺氧诱导因子激活 eNOS 和 iNOS,使血管平滑肌细胞生成 NO 增加,血管扩张改善组织缺氧^[17]。居住在高原的人群比平原人群呼出的 NO 高,表明高原环境下体内 NO 合成较平原高^[18],但仍存在争议,产生这种争议的原因为缺氧时间长短及不同组织对缺氧反应不同导致 NO 合成的差异。

我们研究认为,G 等位基因为妊娠高血压综合征的易感基因,T 等位基因为妊娠高血压综合征的保护性基因,这与国内外研究带有 eNOS G894T 突

变可增加妊娠高血压综合征风险相矛盾。在我们研究中,基因型为 GG 型几乎为妊娠高血压综合征,造成这种矛盾的原因可能为同一疾病的易感基因型随着环境而发生变化和基因多个多态性位点协同作用。在不同种族,不同区域 eNOS G894T 多态性与 PIH 的相关性仍然存在争议。Ma 等^[19]对 4028 例妊娠高血压综合征患者和 7672 例对照组进行分析后认为,eNOS 基因 G894T 多态性与妊娠高血压综合征的发病风险相关,尤其是亚洲人,但在欧洲人和美国人中没有发现这种关联。Alpoim 等^[20]对巴西地区 Glu298 Asp eNOS 基因多态性与早期和晚期重度子痫前期的研究中发现,重度子痫患者 T 等位基因及 TT 基因型的频率高于对照组。但 SaKar 等^[21]对 eNOS 的基因多态性与妊娠高血压综合征发生的易感性进行了研究,发现在两组间 Glu 298 Asp 多态性差异在统计学上无意义。Rahimi 等^[22]对伊朗克尔曼沙赫省妊娠高血压综合征患者 NOS 基因的 G894T 多态性和 4a/b 多态性进行研究发现,单独的 T 等位基因未能增加子痫前期的风险,但是在 A 和 T 等位基因同时存在时子痫的风险显著增加。国内对该基因与子痫前期的研究较少,蔡霞等^[23]研究发现,子痫前期组 eNOS 基因 G894 位点变异体(GT + TT) 的频率和 T894 等位基因频率都高于对照组,提示 eNOS 基因 G 894T 突变与子痫前期发生有关。丁砚生等^[24]对潍坊地区汉族人妊娠高血压综合征的研究认为,eNOS 基因 G894T 突变与妊娠高血压综合征发病无关。关于 eNOS G894T 与原发性高血压的研究中,周明等^[25]研究发现,T 等位基因是中国汉族人原发性高血压发病的危险因素之一。但也有报道认为 G894T 与高血压不相关^[26],而且有报道认为,eNOS 894G 在高加索人群中与高血压相关^[27]。

关于 eNOS G894T 多态性与妊娠高血压综合征的相关性仍然存在争议。造成这种差异的可能原因为种族、年龄、肥胖、基因与环境相互作用等因素都可能造成这些矛盾结论,另外可能 G894T 多态本身并没有功能,只是与 eNOS 基因的其他有功能位点存在连锁不平衡。高原妊娠高血压综合征的高发性使从基因多态性层面研究妊娠高血压综合征,筛选疾病易感基因很有价值。在以后的研究中,应该加

大样本含量,同时检测差异基因型相关因子表达的差异性,如两组间不同基因型中 eNOS、NO 等在血浆和胎盘的表达差异性,使研究更有说服力,从基因多态性方面为高原 PIH 的早期临床筛选提供候选基因。

参 考 文 献

- [1] Cao ZY. Chinese Obstetrics and Gynecology [M]. 3th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014: 503-521. (in Chinese)
曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 第3版,上册. 北京:人民卫生出版社 2014: 503-521.
- [2] Francisco JV, Alejandra PS, Maria JT, et al. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component [J]. J Pregnancy, 2012, 2012: 632732.
- [3] Wang J, Du B, Shan AJ, et al. A single endothelial nitric oxide synthase of gene polymorphism on nitric oxide levels [J]. Medical Review 2014, (04): 580-583. (in Chinese)
王进,杜波,单爱军,等. 内皮型一氧化氮合酶基因多态性对一氧化氮水平的影响[J]. 医学综述 2014, 04: 580-583.
- [4] Molana A, Mehrpour M, Vouseoghi N, et al. Effect of NOS3 gene polymorphism on response to Tricyclic antidepressants in migraine attacks [J]. Iran J Neurol, 2014, 13 (3): 146-151.
- [5] Kuo TY, Kang MJ, Chen JW, et al. A two-stage matched case-control study on multiple hypertensive candidate genes in Han Chinese [J]. Am J Hypertens, 2012, 25 (7): 804-811.
- [6] Lu M, Huang ShP, Zheng LM, et al. Preeclampsia patients the expression of nitric oxide synthase and its endogenous inhibitor ADMA and significance [J]. Journal of Maternal and Child Health Care in China, 2016, 31(10): 2203-2206. (in Chinese)
卢敏,黄珊萍,郑林媚,等. 子痫前期患者一氧化氮合酶及其内源性抑制物 ADMA 的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(10): 2203-2206.
- [7] Dai B, Liu T, Zhang B, et al. The polymorphism for endothelial nitric oxide synthase gene, the level of nitric oxide and the risk for preeclampsia: a meta-analysis [J]. Gene, 2013, 519 (1): 87-93.
- [8] Sharma D, Hussain SA, Akhter N, et al. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene Glu298Asp polymorphism and expression in North Indian preeclamptic women [J]. Pregnancy Hypertension An International Journal of Womens Cardiovascular Health, 2014, 4 (1): 65.
- [9] Wang XH, Xu XM. Nitric oxide synthase, nitric oxide and pregnancy [J]. Modern Obstetrics and Gynecology of Pregnancy 2012, (7): 568-570. (in Chinese)
王霞红,徐先明. 一氧化氮合酶,一氧化氮与妊娠[J]. 现代妇产科进展, 2012, (7): 568-570.
- [10] Rafikov R, Fonseca FV, Kumar S, et al. eNOS activation and NO function: Structural motifs responsible for the post translational control of endothelial nitric oxide synthase activity [J]. J Endocrinol, 2011, 210 (3): 271-284.
- [11] Shi Y, Zhang Y, Shao J, et al. Nitric oxide of astrocyte axon growth factor 1 expression and the influence of the migration [J]. Acta Anatomica Sinica, 2013, 44(5): 635-640. (in Chinese)
施月,张晔,邵杰,等. 一氧化氮对星形胶质细胞轴突生长因子-1 表达及迁移的影响[J]. 解剖学报, 2013, 44 (5): 635-640.
- [12] Xie LJ, He D, Hong FF, et al. Nitric oxide and vascular aging [J]. Journal of Nanchang University (Medical Edition), 2014, (03): 70-75 91. (in Chinese)
谢林均,何迪,洪芬芳,等. 一氧化氮与血管老化[J]. 南昌大学学报(医学版), 2014, (03): 70-75 91.
- [13] Li Q, Yin ZhR, Cai H, et al. The effects of nitric oxide synthase decoupling linked the role of hypertension [J]. Chinese Journal of Hypertension, 2013, (12): 1105-1109. (in Chinese)
李强,尹志润,才华,等. 内皮型一氧化氮合酶解耦联在高血压发生中的作用[J]. 中华高血压杂志, 2013, (12): 1105-1109.
- [14] Fang Ch, Zeng H, Zhou HH, et al. Research progress on the relationship between nitric oxide synthase and angiotensin converting enzyme gene polymorphism and coronary heart disease [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2013, (2): 222-228. (in Chinese)
房超,曾慧,周宏灏,等. 一氧化氮合酶和血管紧张素转换酶基因多态性与冠心病相关性研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学 2013, (2): 222-228.
- [15] Medonald DM, Alp NJ, Channon KM, et al. Functional comparison of the endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphic variants in human endothelial cells [J]. Pharmacogenetics, 2004, 14(12): 831-839.
- [16] Lu HX, Wang YX, Chen Y, et al. Association between endothelial nitric oxide synthase (eNOS) G894T polymorphism and high altitude (HA) adaptation: a meta-analysis [J]. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi, 2015, 31(6): 517-523.
- [17] Bian ShZh, Huang L. Roles of endogenous nitric oxide in acute mountain sickness [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2013, (1): 174-178. (in Chinese)
卞士柱,黄岚. 内源性一氧化氮在急性高原病中的研究进展[J]. 中国病理生理杂志 2013, (1): 174-178.
- [18] Zhao ZhP, Shi XG, Kang LL, et al. The role of adaptation of nitric oxide in high altitude [J]. Foreign Medical (Medical Geography), 2013, 34 (3): 206-210. (in Chinese)
赵志鹏,史旭刚,康龙丽,等. 一氧化氮在高海拔适应中的作用[J]. 国外医学(医学地理分册), 2013, 34(3): 206-210.
- [19] Ma Q, Lü J, Huang K, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and risk assessment for pregnancy-induced hypertension: evidence from 11700 subjects [J]. Hypertens Res, 2016, 39 (12): 899-906.
- [20] Alpoim PN, Gomes KB, Pinheiro Mde B, et al. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase gene in early and late severe preeclampsia [J]. Nitric Oxide, 2014, (42): 19-23.
- [21] Sakar MN, Atay AE, Demir S, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and serum nitric oxide levels in patients with preeclampsia and gestational hypertension [J]. Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28(16): 1907-1911.
- [22] Rahimi Z, Aghaei A, RahimiZ, et al. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 4a/b and G894T polymorphisms and susceptibility to preeclampsia [J]. Repord infertil, 2013, 14(4): 184-189.
- [23] Cai X, Zhao J, Jiao YH, et al. The relationship between the polymorphism of nitric oxide synthase gene and pregnancy induced hypertension syndrome [J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2005, (2): 12-15. (in Chinese)
蔡霞,赵静,焦永慧,等. 一氧化氮合酶基因多态性与妊娠高血压综合征的关系[J]. 中华围产医学杂志, 2005, (2): 12-15.
- [24] Ding YSh, Guan IX, Wang YH, et al. MTHFR gene and eNOS gene polymorphism and the pathogenesis of pregnancy-induced hypertension syndrome association study [J]. Chinese Journal of Healthy Birth and Heredity, 2008, 16(7): 12-14. (in Chinese)
丁砚生,管立学,王育慧,等. MTHFR 基因和 eNOS 基因多态性与妊娠高血压综合征发病的相关性研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(7): 12-14.
- [25] Zhou M, Dang ShY, Wang JF, et al. Meta analysis of the relationship between eNOS gene G894T polymorphism and essential hypertension in Chinese Han population [J]. Chinese Journal of Evidence Based Cardiovascular Medicine, 2012, 4(5): 408-411. (in Chinese)
周明,党书毅,王俊峰,等. 中国汉族人群 eNOS 基因 G894T 多态性与原发性高血压关系的 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(5): 408-411.
- [26] Srivastava K, Narang R, Sreenivas V, et al. Association of eNOS Glu298Asp gene polymorphism with essential hypertension in Asian Indians [J]. Clin Chim Acta, 2008, 387(1-2): 80-83.
- [27] Wang XH, Ni RZh. The Association between G894T polymorphism of eNOS gene and essential hypertension in Han group of Yunnan [J]. Journal of Kunming Medical University, 2010, 31(7): 72-75. (in Chinese)
王晓焕,倪锐志. eNOS 基因 G894T 多态与云南省汉族高血压相关性[J]. 昆明医学院学报, 2010, 31(7): 72-75.

(编辑 张艳)