

高血压患者 RYR-3 基因多态性与大动脉粥样硬化性卒中的相关性研究

陈颖聪¹, 钱安民¹, 张建军¹, 张志军², 薛常虎³, 艾妮⁴

摘要 目的:探讨中国北方汉族人群中,高血压患者兰尼碱受体-3(RYR-3)基因多态性与大动脉粥样硬化性卒中的关系。方法:选择高血压合并大动脉粥样硬化性卒中患者232例为卒中组,高血压非卒中且不伴有颈动脉狭窄的患者200例为高血压组,非高血压健康体检者200例为对照组,采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱法比较 RYR-3 基因型多态性在各组间的差异。结果:卒中组 RYR-3 基因 rs877087 位点基因型和等位基因与高血压组比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);卒中组和对照组的基因型和等位基因的差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。卒中组 RYR-3 基因 rs2229116 位点基因型和等位基因与高血压组比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示 RYR-3 基因 rs2229116 基因型 AA 是高血压患者发生 LAA 的危险因素($OR=1.155$, 95% CI 1.018-1.626, $P=0.030$)。结论:对于高血压患者,RYR-3 基因 rs2229116 位点多态性与大动脉粥样硬化性卒中密切相关。

关键词 高血压;大动脉粥样硬化性卒中;兰尼碱受体-3;基因多态性

中图分类号 R741;R743 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.01.003

Correlation between RYR-3 Gene Polymorphism and Large Artery Atherosclerosis-Related Stroke in Patients with Hypertension CHEN Ying-cong¹, QIAN An-min¹, ZHANG jian-jun¹, ZHANG Zhi-jun², XUE Chang-hu³, AI Ni⁴. 1. Department of Neurology, the Central Hospital of Baoji City, Shanxi, 721000; 2. Department of Neurology, Xijing Hospital of The Fourth Military Medical University, Xi'an, 710000; 3. Department of Neurology, Xianyang Central Hospital, Shanxi, 712000; 4. Department of Neurology, Central Hospital of Huashan, Xi'an, 710043

Abstract Objective: To investigate the genetic association between the ryanodine receptor-3 (RYR-3) gene polymorphism of patients with hypertension and large artery atherosclerosis (LAA) in the Han descent population in Northern China. **Methods:** Total 232 patients experiencing hypertension and LAA-related stroke were recruited to participate in the study as the stroke group. Two hundred hypertensive patients without cervical artery stenosis were recruited as the hypertension group. Two hundred healthy physical examination patients without hypertension from our hospital physical examination centre were selected as the control group. Genotype was determined by matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry for the polymorphism of the RYR-3 gene. The genotype frequencies of the RYR-3 gene among groups were analyzed. **Results:** There was no significant difference in the frequencies of genotype and allele of RYR-3 gene rs877087 between the stroke group and the hypertension group (both $P>0.05$). However, there was a significant difference between the stroke group and the control group (both $P<0.05$). There was a significant difference in the frequencies of genotype and allele of RYR-3 gene rs2229116 between the stroke group and the hypertension group (both $P<0.05$). For patients with hypertension, multivariate logistic regression analysis showed that polymorphism of RYR-3 gene rs2229116 ($OR=1.155$, 95% CI 1.018~1.626, $P=0.030$) was a risk factor for LAA-related stroke. **Conclusion:** In patients with hypertension, polymorphism of RYR-3 gene rs2229116 may be closely linked to large artery atherosclerosis-related stroke.

Key words hypertension; large artery atherosclerosis; ryanodine receptor-3; gene polymorphism

既往研究已发现 Ca^{2+} 同高血压密切相关,并可通过给予钙离子拮抗剂行降血压治疗^[1,2]。有研究发现 Ca^{2+} 可能还参与血管内皮细胞的炎症、增殖、分化和氧化应激等,是动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)发生发展的重要影响因素^[3,4]。兰尼碱受体-3(ryanodine receptor 3, RYR-3)是体内调控 Ca^{2+} 浓度的主要受体之一,其基因多态性可能与 AS 相

关^[5]。本研究对高血压人群中 RYR-3 基因多态性与大动脉粥样硬化性卒中(Large Artery Atherosclerosis, LAA)的相关性进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年1月至2015年12月我科治疗的高血压合并LAA患者232例为卒中组,

作者单位

1. 宝鸡市中心医院
神经内科
陕西 宝鸡 721000
2. 第四军医大学西
京医院神经内科
西安 710000
3. 咸阳市中心医院
神经内科
陕西 咸阳 712000
4. 西安市华山中心
医院神经内科
西安 710043

收稿日期

2016-12-12

通讯作者

艾妮

38349685@qq.com

入组标准:年龄45~80岁,出生并长期生活于陕西的汉族人;高血压诊断符合2010年《中国高血压防治指南》诊断标准^[6];经头颅CT和(或)MR检查确诊为缺血性卒中,且LAA诊断符合TOAST(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)分型标准^[7]。排除标准:其他类型的缺血性卒中;肝、肾等重要脏器合并严重器质性疾病或功能障碍;合并颅内或全身感染;恶性肿瘤;精神病、有意识障碍。参照卒中组的年龄和性别构成,选择同期在我院治疗的患有高血压非卒中,且不伴颈部血管狭窄的患者200例为高血压组,高血压诊断符合2010年《中国高血压防治指南》诊断标准;采用颈部血管超声进行评价有无颈部血管狭窄,将中膜厚度 ≥ 1.5 mm判定为血管狭窄。另选择同期于我院体检中心接受体检的非高血压健康体检者200例为对照组。本研究通过本院伦理委员会审核批准,受试者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 收集临床指标 包括患者年龄、性别、吸烟史、体重指数(body weight index, BWI)、糖尿病、血脂异常患病情况,及血糖、血脂等生化指标。糖尿病诊断和分类按照2010年《中国2型糖尿病防治指南》的诊断标准^[8];血脂异常诊断符合以下标准之一或多条:甘油三酯(triglyceride, TG) ≥ 1.7 mmol/L, 总胆固醇(total cholesterol, TC) ≥ 5.18 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) ≥ 3.37 mmol/L, 高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) ≤ 1.04 mmol/L;吸烟定义为平均每天 ≥ 1 支,至少持续3月。

1.2.2 基因多态性检测 采集所有受试者清晨空腹时外周静脉血2 mL,按照氯仿饱和酚法提取基因组DNA。采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱法检测RYR-3基因rs877087和rs2229116多态性。PCR反应体系包括:10×Buffer 2.5 μ L,上、下游引物各1 μ L(上游引物:5'-dAAGAGGAAGAAGCGATGGT-3',下游引物:5'-dCAGATGAAGCATTGTGGTCTCCAT-3'), dNTP混合物2 μ L, TaqDNA聚合酶0.25 μ L,模板DNA1 μ L,不足部分由灭菌蒸馏水补足。反应条件为95℃预变性4 min,然后按照95℃ 20 s, 55℃ 30 s, 72℃ 30 s顺序循环30周期,最后72℃延长3 min。加入虾碱性磷酸酶(Shrimp Alkaline Phosphatase, SAP)反应液,按37℃ 40 min、85℃ 5 min进行反应。延伸反应体系包括:延伸引物0.2 μ L,去离子水0.6 μ L, iplex缓冲液0.2 μ L, iplex酶0.4 μ L,反应条件:94℃ 30 s; 56℃ 5 s, 80℃ 5 s, 5个循环;按照该顺序循环40周期,72℃

再延长3 min。将样本置于质谱仪中检测,采用TYP-ER软件分析结果。

1.3 统计学处理

采用SPSS19.0统计软件分析数据,计量资料均服从正态分布,结果以($\bar{x} \pm s$)表示,2组均数比较采用 t 检验,多组均数比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用Dunnnett- t 检验;计数资料结果以构成百分比(%)表示, χ^2 检验。基因型分布采用Hardy-Weinberg平衡定律检验;采用多因素Logistic回归分析法评价各因素与缺血性卒中间的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组临床资料比较

卒中组232例,男146例,女86例;年龄(57.6 ± 7.2)岁; BWI(22.5 ± 3.6) kg/m²;吸烟108例(46.6%);糖尿病64例(27.6%),血脂异常156例(67.2%);收缩压(systolic blood pressure, SBP) (138.5 ± 18.2) mmHg,舒张压(diastolic blood pressure, DBP) (88.4 ± 11.0) mmHg; TG (1.5 ± 0.5) mmol/L, TC (4.6 ± 1.9) mmol/L, LDL-C (2.9 ± 0.9) mmol/L, HDL-C (1.2 ± 0.3) mmol/L;空腹血糖(5.4 ± 1.4) mmol/L。高血压组200例,男123例,女77例;年龄(56.7 ± 7.3)岁; BWI (22.7 ± 3.8) kg/m²;吸烟62例(31.0%);糖尿病26例(13.0%),血脂异常118例(56.0%); SBP (139.0 ± 19.3) mmHg, DBP (88.7 ± 11.9) mmHg; TG (1.5 ± 0.6) mmol/L, TC (4.2 ± 2.0) mmol/L, LDL-C (2.7 ± 0.9) mmol/L, HDL-C (1.2 ± 0.3) mmol/L;空腹血糖(5.1 ± 1.2) mmol/L。对照组200例,男118例,女82例;年龄(56.5 ± 7.1)岁; BWI (23.1 ± 3.4) kg/m²;吸烟59例(29.5%);糖尿病28例(14.0%),血脂异常108例(54.0%); SBP (120.4 ± 14.2) mmHg, DBP (78.2 ± 10.3) mmHg; TG (1.4 ± 0.5) mmol/L, TC (4.1 ± 2.1) mmol/L, LDL-C (2.6 ± 0.8) mmol/L, HDL-C (1.2 ± 0.2) mmol/L;空腹血糖(5.0 ± 1.3) mmol/L。3组年龄、性别、BWI、TG、HDL-C等差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。卒中组吸烟、糖尿病、血脂异常、TC、LDL-C及空腹血糖均高于高血压组和对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。卒中组和高血压组入院基线SBP和DBP均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),卒中组与高血压组比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 基因型和等位基因分布

RYR-3基因rs877087位点基因型包括TT、CT和CC三种,等位基因包括T和C两种,卒中组的基因型和等位基因与对照组比较差异均有统计学意义(均 $P <$

0.05);高血压组与对照组,高血压组与卒中组比较,基因型和等位基因的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表1。RYR-3 基因 rs2229116 位点基因型包括 AA、AG 和 GG 三种,等位基因包括 A 和 G 两种,高血压组的基因型和等位基因与对照组比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);卒中组的基因型和等位基因与高血压组比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表1。

2.3 多因素 Logistic 回归分析

对于高血压患者,吸烟、糖尿病、RYR-3 基因 rs2229116 位点 AA 基因型均是发生大动脉粥样硬化性卒中的危险因素,见表2、表3。

表1 基因型和等位基因分布[例(%)]					
组别	例数	rs877087 基因型		rs877087 等位基因	
		TT	CT+CC	T	C
对照组	200	179(89.5)	21(10.5)	378(94.5)	22(5.5)
高血压组	200	188(94.0)	12(6.0)	388(97.0)	12(3.0)
卒中组	232	222(95.7) ^①	10(4.3)	453(97.6) ^①	11(2.4)
χ^2 值		6.788		6.662	
P值		0.034		0.036	

组别	rs2229116 基因型		rs2229116 等位基因	
	AA	AG+GG	A	G
对照组	123(61.5)	77(33.0)	301(75.3)	99(24.7)
高血压组	142(71.0) ^①	58(29.0)	325(81.3) ^①	75(18.7)
卒中组	185(79.7) ^{①②}	47(20.3)	402(86.6) ^{①②}	62(13.4)
χ^2 值	17.436		18.348	
P值	0.000		0.000	

注:与对照组比较,^① $P<0.05$;与高血压组比较,^② $P<0.05$

表2 变量的赋值	
变量	赋值
性别	男=1;女=0
吸烟	是=1;否=0
糖尿病	是=1;否=0
血脂异常	是=1;否=0
rs2229116位点AA基因型	AA基因型=1;(AG+GG)基因型=0

表3 多因素 Logistic 回归分析结果						
变量	B	S.E	Wald	OR	95%CI	P值
吸烟	0.813	0.371	4.810	2.257	1.136~4.215	0.007
糖尿病	0.594	0.413	2.024	1.823	1.147~2.980	0.019
rs2229116 基因型AA	0.144	0.238	0.361	1.155	1.018~1.626	0.030

3 讨论

AS 作为缺血性卒中发病的重要病理基础,一直都是心脑血管疾病的研究热点^[9]。目前学者多认为 AS 是内在基因和外在环境共同作用的结果,Ca²⁺作为联系细胞内外反应的重要细胞信使,近年来,相继有研究发现

Ca²⁺可能与 AS 发生发展密切相关,其可能的机制在于:Ca²⁺作为重要的细胞信号通路信使,直接参与 AS 相关基因的表达和调控;Ca²⁺参与多种物质代谢,可间接参与 AS 形成;细胞内 Ca²⁺浓度变化与炎症发生相关,AS 作为一种慢性炎症反应,两者之间也存在联系;Ca²⁺可参与巨噬细胞凋亡过程,可能与 AS 斑块破裂相关^[3,4,10-13]。

RYRs 主要位于肌浆网和内质网上,参与细胞内 Ca²⁺浓度调节,在哺乳动物体内,RYRs 包含 RYR-1、RYR-2 和 RYR-3 三种类型,其中 RYR-1 主要分布于骨骼肌,RYR-2 主要位于心肌,RYR-3 主要存在血管内皮细胞和多种神经结构组织中^[5]。最早有研究发现 RYR-3 基因多态性可能与阿尔兹海默病及乳腺癌相关,近年来,国内外相继有研究发现 RYR-3 基因多态性可能还与 AS 形成相关^[5,14-16]。目前研究发现 RYR-3 基因存在多个突变位点,包括 rs877087、rs2229116、rs2132207、rs658750、rs2077268 和 rs4780144 等,一项纳入 1 262 例日本人群的研究发现 rs877087 和 rs2229116 基因多态性与 AS 相关^[5]。还有研究发现艾滋病患者中 RYR-3 基因多态性与颈动脉内中膜厚度相关^[15]。吴资波等^[17]研究发现 RYR-3 基因 rs877087、rs2229116 和 rs2132207 三个位点多态性均与脑卒中发生无明显联系。笔者总结既往多项研究认为这种结果不一致的原因首先在于各研究的研究对象无严格统一的纳入和排除标准。本研究在前期设计阶段认为既然长久以来大多数研究证实 Ca²⁺在高血压的发生发展中起重要作用,那么,为排除与之相关的偏倚,本研究以高血压患者作为研究人群,探讨该人群中 RYR-3 基因 rs877087、rs2229116 位点多态性与 LAA 的相关性。

本研究显示 RYR-3 基因 rs877087 位点基因型和等位基因,仅在卒中组和对照组间差异有统计学意义,卒中组的基因型 TT 和等位基因 T 的频率高于对照组,提示 rs877087 位点 T>C 突变可能影响 RYR-3 稳定及对低 Ca²⁺的调控,进而影响 AS 的发生发展,但在高血压组和对照组间差异无统计学意义,可能有两种原因:RYR-3 基因 rs877087 多态性与高血压发生无关;两者相关,但由于本研究样本量不足,检验效能低,而导致未发现两者联系。本研究显示关于 rs2229116 位点的基因多态性,高血压组与对照组比较,卒中组与高血压组比较,差异均有统计学意义,提示 rs2229116 位点多态性与高血压及 AS 发生发展可能相关。本研究显示 RYR-3 基因 rs2229116 位点基因型 AA 是高血压患者发生 LAA 的危险因素。另外,本研究还提示吸烟和 2 型糖尿病是高血压患者发生 LAA 的独立危险因素,再次

强调戒烟和控制血糖对缺血性卒中防治的意义。

综上所述,本研究发现高血压患者 RYR-3 基因 rs2229116 多态性与 LAA 相关,提示对于高血压患者,如基因检测发现 RYR-3 基因 rs2229116 位点基因型为 AA,合理应用钙离子拮抗剂降压可能有助于 LAA 预防。当然,目前研究发现缺血性卒中可能与多基因共同表达相关,RYR-3 基因与其他基因相互作用的具体机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] Sabanayagam C, Shankar A. Serum calcium levels and hypertension among U.S. adults [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011, 13: 716-721.
- [2] Hazari MA, Arifuddin MS, Muzzakar S, et al. Serum Calcium Level in Hypertension[J]. *N Am J Med Sci*, 2012, 4: 569-572.
- [3] Shrestha S, Irvin MR, Grunfeld C, et al. HIV, inflammation, and calcium in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34: 244-250.
- [4] Kalampogias A, Siasos G, Oikonomou E, et al. Basic Mechanisms in Atherosclerosis: The Role of Calcium[J]. *Med Chem*, 2016, 12: 103-113.
- [5] Zhao C, Ikeda S, Arai T, et al. Association of the RYR3 gene polymorphisms with atherosclerosis in elderly Japanese population[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 6.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39: 579-616.

- [7] Adams HP Jr, Biller J. Classification of subtypes of ischemic stroke: history of the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification[J]. *Stroke*, 2015, 46: 114-117.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 20: 1227-1245.
- [9] Lee HB, Kim Y, Yoo H, et al. Blood genomic profiling in extracranial and intracranial atherosclerosis in ischemic stroke patients[J]. *Thromb Res*, 2014, 134: 686-692.
- [10] Shin S, Chang HJ, Kim KJ, et al. Impacts of serum calcium and phosphate on coronary atherosclerosis detected by cardiac computed tomography[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2873-2881.
- [11] Montalcini T, Gorgone G, Pujia A. Serum calcium level is related to both intima-media thickness and carotid atherosclerosis: a neglect risk factor in obese/overweight subjects[J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 114.
- [12] Montalcini T, Terracciano R, Romeo S, et al. Postmenopausal women with carotid atherosclerosis: potential role of the serum calcium levels[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23: 1141-1146.
- [13] 安增梅, 陆颖理, 宣应芬. 老年 2 型糖尿病合并高血压伴同型半胱氨酸升高患者高敏 C 反应蛋白与颈动脉硬化和血钙、磷的关系[J]. *中国糖尿病杂志*, 2015: 426-429.
- [14] Zhang L, Liu Y, Song F, et al. Functional SNP in the microRNA-367 binding site in the 3'UTR of the calcium channel ryanodine receptor gene 3 (RYR3) affects breast cancer risk and calcification[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 13653-8.
- [15] Shrestha S, Yan Q, Joseph G, et al. Replication of RYR3 gene polymorphism association with cIMT among HIV-infected whites[J]. *AIDS*, 2012, 26: 1571-1573.
- [16] Baran I, Ganea C. RyR3 in situ, regulation by Ca(2+), and quercetin and the RyR3-mediated Ca(2+), release flux in intact Jurkat cells[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2013, 540: 145-159.
- [17] 吴资波. RYR3 基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死的相关性研究[D]. 中南大学, 2014.

(本文编辑:王晶)

(上接第 8 页)

+79 等位点,其中 A46G 和 C79G 是目前研究较多,且与多种疾病相关性较确切的 2 个多态性位点^[5,12]。近年来,国内外相继有临床研究在不同人种中,发现 ADRB2 基因多态性与高血压的发生发展密切相关^[5,10],还有研究发现在血压正常的人群中,不同 ADRB2 基因型可表现为对激动剂反应显著差异^[13],表明 ADRB2 基因多态性可影响血管生理反应。因此,笔者认为有理由推测 ADRB2 基因多态性也与 aSAH 后继发 DCVS 相关。

研究结果显示 46G 等位基因与 DCVS 密切相关,且显性基因模型(A/G + G/G)与 DCVS 相关性具有统计学意义,提示 46G 基因突变在体内显性表达,突变杂合子和突变纯合子均可能增加 DCVS 发生的危险度。但是,研究结果显示 C79G 位点基因多态性与 DCVS 无明显相关性,不排除种族和入组人群临床特征差异造成的影响。另外,单因素和多因素分析结果显示发热、高 Hunt-Hess 等级和高 Fisher 等级与 aSAH 患者发生 DCVS 密切相关,提示对于 aSAH 患者需要更加全面了解病情,以便准确评估患者发生 DCVS 危险性,选择更合适的治疗方案。

本研究也存在不足之处,DCVS 发病机制十分复杂,不仅与局部复杂多变病理生理状况相关,还可能是多基因共同表达的结果,ADRB2 基因多态性与其他因素、其他基因相互作用的机制也仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Jr CE, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2012, 43: 1711-1737.
- [2] Pepa GMD, Scerrati A, Albanese A, et al. Protective effect of external ventricular drainage on cerebral vasospasm. A retrospective study on aneurysmal SAH treated endovascularly[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 124: 97-101.
- [3] Kühn AL, Balami JS, Grunwald IQ. Current management and treatment of cerebral vasospasm complicating SAH[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2013, 12: 233-241.
- [4] 王玉妹, 唐思魏, 石广志. 蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的发病机制和治疗进展[J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11: 494-500.
- [5] Lou Y, Liu J, Li Y, et al. Association study of the β_2 -adrenergic receptor gene polymorphisms and hypertension in the Northern Han Chinese[J]. *Plos One*, 2011, 6: 1934-1937.
- [6] 刘艳, 朱明秋, 林丽晴, 等. 尼莫地平防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2014, 9: 249-250.
- [7] 吴政俊, 蒋永祥, 程远, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血致迟发性脑血管痉挛危险因素的 Meta 分析[J]. *重庆医学*, 2014, 43: 1718-1720.
- [8] He Z, Sun X, Guo Z, et al. The correlation between COMT gene polymorphism and early cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 110: 233-238.
- [9] Rueffert H, Gumplinger A, Renner C, et al. Search for genetic variants in the ryanodine receptor 1 gene in patients with symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2011, 15: 410-415.
- [10] Tang Z, Li X, Liao D. Associations of polymorphisms in the β_2 -adrenergic receptor gene with essential hypertension in Han Chinese population[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39: 9339-9345.
- [11] Manzini S, Pinna C, Busnelli M, et al. Beta2-adrenergic activity modulates vascular tone regulation in lecithin:cholesterol acyltransferase knock-out mice[J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 74: 114-121.
- [12] 王莉莉, 张远, 贺茂林. β_2 肾上腺素能受体基因多态性对伴发其他自身免疫性疾病的重症肌无力预后的影响[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48: 390-394.
- [13] Sanders VM. The beta2-adrenergic receptor on T and B lymphocytes: Do we understand it yet[J]? *Brain Behav Immun*, 2012, 26: 195-200.

(本文编辑:唐颖馨)