

基因检测指导难治性高血压用药有效性及安全性的系统评价

李海志¹, 李 特¹, 胡晓倩², 屈铭鸿¹

(1. 云南省阜外心血管病医院药剂科, 云南 昆明 650000;

2. 云南经济管理学院医学院, 云南 昆明 650000)

摘要:目的 系统评价基因检测指导难治性高血压的用药有效性及安全性, 为临床治疗难治性高血压用药提供新的用药参考。方法 检索万方数据库、维普中文期刊数据库、中国知网、PubMed、EMbase、Medline、Cochrane 图书馆和中国生物医学文献数据库(CBM), 收集使用基因指导用药组(研究组)和常规用药组(对照组)难治性高血压的随机对照试验(RCT), 检索时限为从建库之日起至2022年8月。在筛选文献, 提取资料后, 使用 RevMan5.3 软件对收缩压、舒张压、总有效率以及不良反应发生率进行荟萃分析, 比较研究组和对照组在有效性及安全性方面的差异。结果 共纳入24篇符合研究的文献, 共计4888例患者, 研究组2617例, 对照组2271例, 其中有3篇提到了基因检测指导难治性高血压的总有效率, 有6篇提到了不良反应发生率。Meta分析结果显示, 研究组收缩压和舒张压降压效果均优于对照组, 差异有统计学意义[MD=-10.40, 95%CI(-14.67, -6.14), P<0.000 01; MD=-4.32, 95%CI(-7.26, -1.38), P=0.004]; 研究组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义[RD=0.12, 95%CI(0.03, 0.21), P=0.01]; 研究组不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义[OR=0.28, 95%CI(0.18, 0.46), P<0.000 01]。结论 基因指导难治性高血压用药的疗效优于常规用药, 不良反应发生率低于常规用药, 因此基因检测指导可用于难治性高血压用药的临床治疗中。

关键词: 基因检测; 难治性高血压; 有效性; 系统评价; 随机对照试验

中图分类号: R544.1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.09.008

文章编号: 1006-1959(2023)09-0034-06

Systematic Evaluation of the Efficacy and Safety of Gene Detection in Guiding the Treatment of Refractory Hypertension

LI Hai-zhi¹, LI Te¹, HU Xiao-qian², QU Ming-hong¹

(1. Department of Pharmacy, Fuwai Yunnan Cardiovascular Hospital, Kunming 650000, Yunnan, China;

2. Medical School of Yunnan University of Business Management, Kunming 650000, Yunnan, China)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of gene detection in guiding the treatment of refractory hypertension, and to provide a new reference for clinical treatment of refractory hypertension. **Methods** Wanfang database, VIP Chinese journal database, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), PubMed, EMbase, Medline, Cochrane Library and Chinese BioMedical Literature Database (CBM) were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) of hypertension in the gene-guided medication group (study group) and the conventional medication group (control group). The retrieval time was from the date of database establishment to August 2022. After screening the literature and extracting the data, RevMan5.3 software was used to conduct a meta-analysis of systolic blood pressure, diastolic blood pressure, total effective rate and incidence of adverse reactions, and to compare the differences in efficacy and safety between the study group and the control group. **Results** A total of 24 articles were included in the study, with a total of 4888 patients, 2617 patients in the study group and 2271 patients in the control group. Among them, 3 articles mentioned the total effective rate of genetic testing to guide refractory hypertension, and 6 articles mentioned the incidence of adverse reactions. The results of Meta-analysis showed that the antihypertensive effect of systolic blood pressure and diastolic blood pressure in the study group was better than that in the control group, and the difference was statistically significant [MD=-10.40, 95%CI(-14.67, -6.14), P<0.000 01; MD=-4.32, 95%CI(-7.26, -1.38), P=0.004]; the total effective rate of the study group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant [RD=0.12, 95%CI(0.03, 0.21), P=0.01]; the incidence of adverse reactions in the study group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant [OR=0.28, 95%CI(0.18, 0.46), P<0.000 01]. **Conclusion** The efficacy of gene-guided medication for refractory hypertension is better than that of conventional medication, and the incidence of adverse reactions is lower than that of conventional medication. Therefore, gene detection guidance can be used in the clinical treatment of refractory hypertension.

Key words: Gene detection; Refractory hypertension; Effectiveness; System evaluation; Randomized controlled trial

2018年美国心脏协会(AHA)难治性高血压的诊治管理科学声明中定义难治性高血压为:在改善生活方式基础上,联合使用3种不同类型降压药物,

且每种药物均达到最大剂量或最大耐受剂量的情况下,血压仍在目标值以上或者需要 ≥ 4 种降压药联合使用才能使血压降至目标值^[1]。在目前临床实践

基金项目:云南省心血管病临床医学中心项目(编号:FZX2019-06-01)

作者简介:李海志(1992.10-),男,云南通海县人,本科,主管药师,主要从事心血管和抗感染循证药理学相关研究

通讯作者:屈铭鸿(1989.7-),女,云南昆明人,硕士,主管药师,主要从事心血管相关研究

中,对于难治性高血压的治疗原则为在生活方式改良和心理干预基础上进行合理的三联或四联降压药物治疗,剂量充分,服药规律,长期维持,但是此种联合用药及加大剂量的给药方式对于难治性高血压患者而言,这无疑增加了患者用药负担、肾脏负担,相应药物副作用也会随之而来。药物基因组学是以药物的效应及安全性为目标,研究各种基因突变与药效及安全性的关系,来改善患者的治疗效果。研究发现^[2],基因表型的不同可导致降压药的疗效存在显著差异。此外,药物基因组学检测通过识别可被药物干预的疾病相关基因和信号通路,可以用于指导疾病的靶向药物治疗,进而实现精准用药。但目前通过基因检测指导来治疗难治性高血压仍缺乏相应的循证药学证据。为进一步探讨基因检测指导难治性高血压的疗效及安全性,本研究通过系统评价进行分析,旨在为临床用药提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型:国内或者国外公开发表的随机对照实验(randomized controlled trial, RCT); ②语种:限定为中文和英文; ③研究对象:确诊为难治性高血压的患者; ④干预措施:研究组干预措施为基因指导高血压用药,对照组干预措施为高血压常规用药; ⑤结局指标:以收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、血压控制效果以及不良反应为主要结局指标。

1.1.2 排除标准 ①重复发表的文献; ②动物实验文献; ③无法提取本研究所需数据的文献; ④数据类型不符合的文献; ⑤不是中文或者英文的文献。

1.2 文献检索策略 计算机检索万方、维普中文期刊、中国知网、PubMed、EMbase、Medline、Cochrane 图书馆和中国生物医学文献数据库(CBM)数据库中从建库之日起至 2022 年 8 月公开发表的使用基因检测指导难治性高血压的相关文献,中文检索词为“基因检测”“难治性高血压”“有效性”“安全性”;英文检索词及检索策略为:#1 AND #2 AND #3 AND #4 (其中 #1:gene detection OR genetic testing OR gene test; #2:resistant hypertension OR refractory hypertension; #3:effectiveness OR efficiency OR availability; #4:safety OR security)。

1.3 文献筛选、资料提取和质量评价 本研究文献筛选以及资料的提取用于数据统计分析,由 2 名人员根据纳入及排除标准独立完成,筛选结果进行交叉

核对,如遇分歧,则由另一名研究者协助判断。资料提取包括文献发表年份、第一作者、研究组与对照组例数、不良反应发生率、血压控制效果比较、收缩压降压范围、舒张压降压范围等数据。所纳入的文献质量评价采用 Cochrane 偏倚风险表评价,偏倚风险评价指标为是否运用了随机方法、是否隐蔽分组、盲法的使用情况,是否记录了完整的数据、是否进行了选择性报告和是否存在其他偏倚等方面评价,评价结果为“低风险”“高风险”以及“未知风险”。

1.4 统计学方法 采用 RevMan5.3 软件进行统计学分析,在结局指标中,对单位进行统一。连续性变量的数据采用加权均数差(WMD)描述,二分类变量数据采用优势比(OR)描述,区间估计分析此案有 95% 置信区间(CI)描述。采用 P 进行异质性大小分析。当 $P < 50\%$ 时,说明各研究间统计学异质性较小,则采用固定效应模型合并效应量;当 $P > 50\%$ 时,说明各研究间统计学异质性较大,则采用随机效应模型进行分析。若 $P < 0.05$ 则表示差异有统计学意义。漏斗图的绘制采用 RevMan5.3 软件,用以判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果 初步检索各数据库得到 2154 篇相关文献,然后根据 ENDNOTE 软件筛除重复的文献后阅读文献纳入 66 篇,删除 42 篇结局指标不一致文献后,仔细阅读全文最终纳入 24 篇文献。其中 18 篇中文文献^[3-20],6 篇英文文献^[21-26],文献筛选流程及结果见图 1。

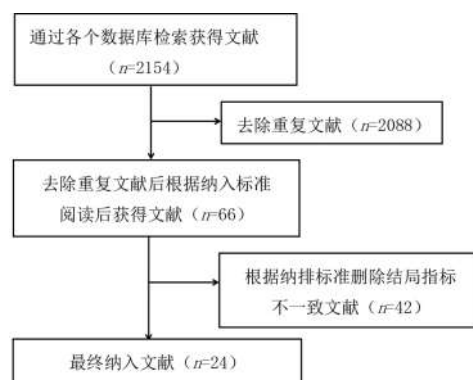


图 1 文献筛选流程与结果

2.2 文献质量评价结果 纳入的 24 篇文献^[3-26]中均为随机对照试验,有 16 篇^[3,5,8,9,12-16,18,19,21,23-26]进行了隐蔽分组,有 15 篇^[4,5,7,9-12,14,19-21,23-26]采用盲法分析,治疗过程中所有文献在研究终点的病例数

与入组时一致,纳入文献的方法学质量评价风险偏倚图见图 2。

2.3 纳入文献的基本特征 纳入的 24 篇文献^[3-26]中共涉及了 4888 例患者,其中研究组 2617 例,对照组 2271 例。研究组使用基因指导用药治疗,对照组使用常规用药治疗,结局指标包括收缩压、舒张压、血压控制效果比较以及不良反应发生率,纳入文献的基本特征见表 1。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 收缩压 纳入的 24 篇文献^[3-26]全部记录了收缩压的降压数据,共纳入 4888 例患者,其中研究组 2617 例,对照组 2271 例。异质性检验显示,各

研究间存在异质性($P=99\%$, $P<0.000\ 01$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示试验组收缩压降低效果优于对照组,差异有统计学意义 $[MD=-10.40,95\%CI(-14.67,-6.14),P<0.000\ 01]$,见图 2。

2.4.2 舒张压 纳入的 24 篇^[3-26]文献报告了舒张压的降压数据,共纳入 4888 例患者,其中研究组 2617 例,对照组 2271 例。异质性检验显示,各研究间存在统计学异质性($P=99\%$, $P<0.000\ 01$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示研究组舒张压降低效果优于对照组,差异有统计学意义 $[MD=-4.32,95\%CI(-7.26,-1.38),P=0.004]$,见图 3。

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者及 发表年份	<i>n</i>		收缩压 (mmHg)		舒张压 (mmHg)		血压控制效果 [<i>n</i> (%)]		不良反应发生率 [<i>n</i> (%)]	
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组
李建民 2022 ^[3]	192	93	121.9±3.51	132.8±2.89	82.96±1.68	91.24±1.36	188(97.92)	49(52.69)	6(3.13)	13(13.98)
陈伟杰 ^a 2020 ^[4]	68	72	133.78±5.52	139.33±4.75	80.67±5.48	86.78±3.57	-	-	4.84	15.63
肖智林 2020 ^[5]	376	90	132.40±11.37	132.20±8.76	87.5±11.321	84.79±8.461	-	-	-	-
王 瑞 ^a 2021 ^[6]	57	109	131.51±7.98	133.04±9.39	85.09±8.80	87.53±8.62	-	-	2(3.51)	6(5.50)
孙晓燕 2021 ^[7]	206	154	127.67±11.31	130.19±11.26	81.29±9.00	81.29±9.00	-	-	-	-
董天崑 ^b 2014 ^[8]	17	19	119.5±11.97	127.2±10.44	71.2±10.30	82.4±7.27	-	-	-	-
秦 丽 2021 ^[9]	50	50	125.1±7.5	133.5±8.4	81.6±3.3	87.5±3.5	-	-	4(8.0)	7(14.0)
袁 梅 2021 ^[10]	32	36	124.88±7.43	141±13.10	70.88±7.46	77.06±9.51	-	-	-	-
李 智 2017 ^[11]	84	84	121±5	139±8	69±3	77±6	-	-	-	-
何 艳 2018 ^[12]	54	103	128.74±2.31	127.71±1.97	78.86±1.84	76.58±1.73	-	-	-	-
倪小丽 ^a 2019 ^[13]	105	104	133.67±7.85	139.93±8.29	83.37±9.58	90.41±9.18	-	-	4(3.8)	19(15.7)
高菊英 ^a 2022 ^[14]	92	84	124.94±6.33	134.44±5.12	75.42±4.35	81.23±5.27	-	-	-	-
乔 崇 ^a 2014 ^[15]	73	56	131.4±4.7	135.4±8.6	75.5±4.5	74.3±3.4	-	-	5.0	9.8
张 峰 ^b 2014 ^[16]	30	30	124.00±8.94	128.9±8.09	74.00±8.94	70.63±7.21	-	-	-	-
彭 鹏 ^a 2014 ^[17]	15	16	139.73±23.77	149.83±20.41	96.37±18.31	99.90±19.65	-	-	-	-
唐杨玲 ^a 2019 ^[18]	60	30	125.88±3.59	132.74±3.76	82.22±2.95	86.07±2.20	-	-	-	-
高英英 2019 ^[19]	146	147	132.8±14.2	143.0±14.1	80.1±9.7	86.7±9.5	95.21	72.11	-	-
杜娜娜 2020 ^[20]	50	50	124.63±10.67	145.24±15.78	77.24±8.29	94.68±10.71	46(86.00)	29(58.00)	-	-
Dhameja K 2013 ^[21]	30	30	139.40±16.95	138.67±15.99	86.60±12.62	84.00±12.66	-	-	-	-
Fan X 2007 ^[22]	616	614	138.8±21.4	120.9±12.4	96.3±11.8	79.3±7.9	-	-	-	-
He H 2005 ^[23]	70	88	121.11±11.21	154.36±17.63	83.07±6.68	94.40±10.61	-	-	-	-
Hernández D 2000 ^[24]	24	28	120.6±3.9	150.7±3.7	85.4±2.2	90.7±2.3	-	-	-	-
Gong HT 2013 ^[25]	70	78	125.4±20	159.5±16.4	93.4±10	101.5±7.1	-	-	-	-
Redon J 2005 ^[26]	100	106	121.6±14.2	153.7±6.1	80.3±7.2	94.4±6.5	-	-	-	-

注:-表示无数据;^a 试验分期进行,有多个结果;^b 试验分组进行,例数存在差别

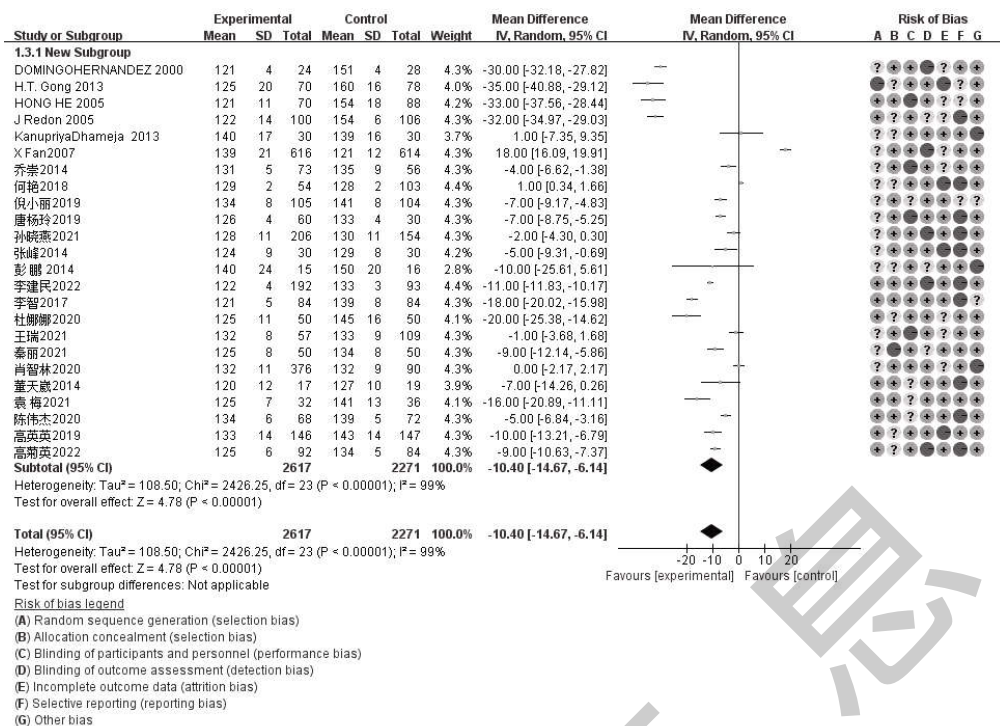


图 2 收缩压的 Meta 分析森林图与方法学质量评价风险偏倚图

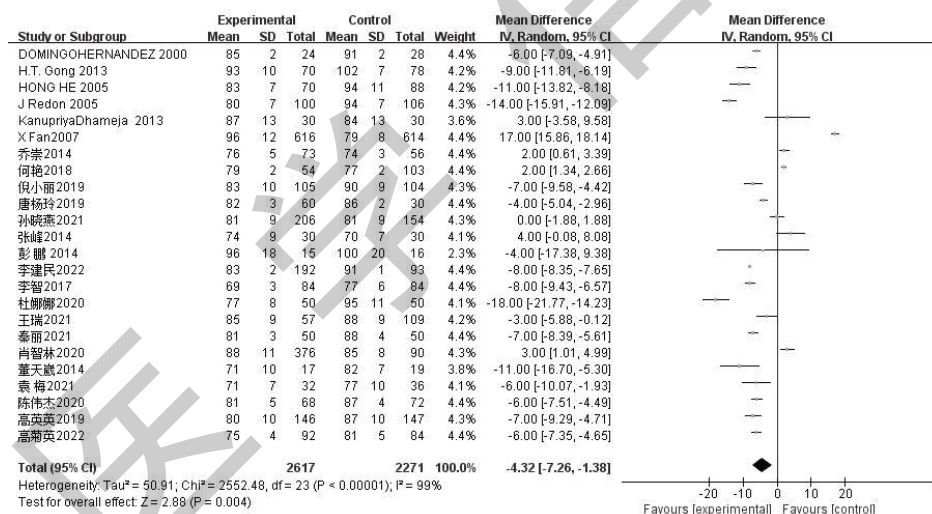


图 3 舒张压的 Meta 分析森林图

2.4.3 总有效率 纳入的文献中有 3 篇^[3,19,20]提到了血压控制效果的总有效率,其中研究组 420 例,对照组 254 例。异质性检验显示,各研究间无异质性 ($P = 34\%$, $P = 0.22$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组血压控制效果总有效率优于对照组,差异有统计学意义 [$RD = 0.12$, $95\% CI (0.03, 0.21)$, $P = 0.01$],见图 4。

2.4.4 不良反应发生率 本研究中有 6 篇文献^[3,4,6,9,13,15]报告了不良反应的发生,其中研究组 545 例,对照组 484 例。异质性检验显示,各研究间无异质性 ($P = 0$,

$P = 0.69$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义 [$OR = 0.28$, $95\% CI (0.18, 0.46)$, $P < 0.000 01$],见图 5。

2.4.5 发表偏倚分析 纳入的全部文献^[3-26]记录了收缩压的数据结果,利用 RevMan5.3 统计学软件针对收缩压进行漏斗图的绘制,结果显示,漏斗图两侧分布不对称,且各研究散点没有全部分散在漏斗图内,提示本研究可能存在一定的发表偏倚,见图 6。

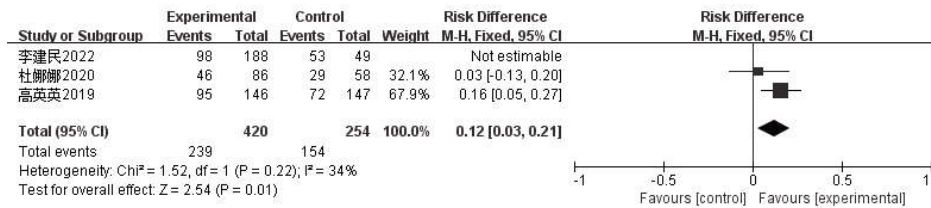


图 4 总有效率的 Meta 分析森林图

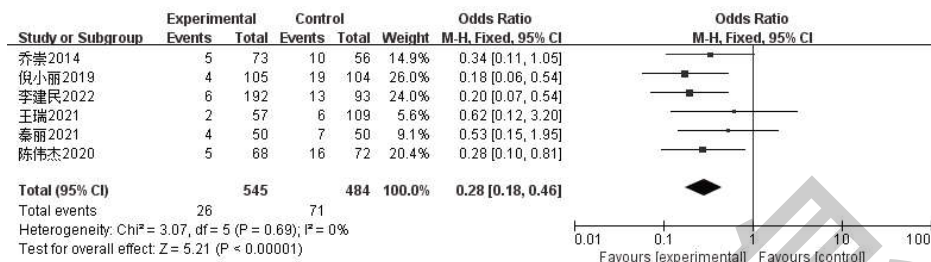


图 5 不良反应发生率的 Meta 分析森林图

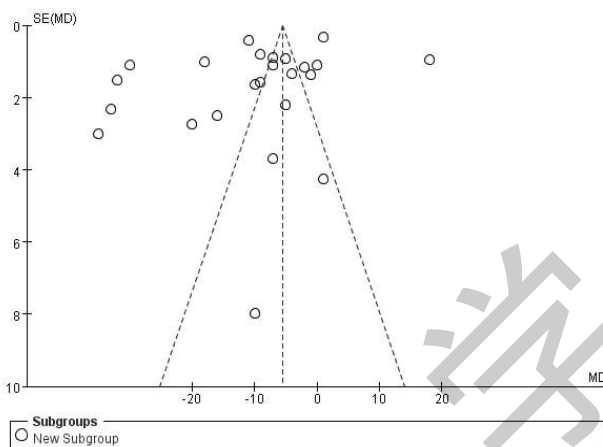


图 6 收缩压的漏斗图

2.4.6 敏感性分析 通过剔除各研究指标中的最大权重和最小权重,分别对存在异质性的收缩压、舒张压指标进行敏感性分析,结果均与原结果相差甚小,未发生逆转,表明本研究结果较为稳定。在收缩压指标中,去除权重最大的研究(文献^[3])后, $MD = -10.39$, $95\% CI (-15.15, -5.62)$, $P < 0.0001$, $I^2 = 99\%$; 去除权重最小的研究(文献^[17])后, $MD = -10.41$, $95\% CI (-14.74, -6.09)$, $P < 0.00001$, $I^2 = 99\%$, 在舒张压指标中,去除权重最大的研究(文献^[14])后, $MD = -4.25$, $95\% CI (-7.33, -1.17)$, $P = 0.007$, $I^2 = 99\%$; 去除权重最小的研究(文献^[17])后, $MD = -4.33$, $95\% CI (-7.30, -1.36)$, $P = 0.004$, $I^2 = 99\%$, 均与原分析结果相差不大。

3 讨论

高血压是临床上常见的心血管疾病,其中难治性高血压在临床治疗中比较困难,虽然近 40 年来我国高血压的治疗率和控制率在逐年提升,但难治性高血压总体仍较低。因此,如何个体化地选择安全有效的降压药物,是目前和未来临床医师关注的重点问题。高血压是与多个基因相关的疾病,遗传因素在其发病过程中起着十分重要的作用。药物基因组学是以药物的效应及安全性为目标,研究各种基因突变与药效及安全性的关系,来改善患者的治疗。有研究发现^[24],基因表型的不同可导致降压药的疗效存在显著差异。当然在国内相关文献中,也有学者^[25]认为基因检测指导高血压用药意义不大,其原因之一是现在基因检测还不太普及,患者也不太清楚这项技术;其原因之二是基因检测技术费用较高,大多数患者不愿花费高价去做基因检测。

因此,利用基因组学治疗难治性高血压目前医学上依然缺乏相应的循证证据,本研究全面收集关于临床上利用基因组学来指导难治性高血压用药的相关研究,并采用 RevMan5.3 软件对收缩压、舒张压、总有效率、不良反应 4 个方面进行严格的评价和分析,最后用定量合成的方法对纳入文献的数据资料进行统计学处理,旨在为临床合理用药方面提供循证药学的参考价值。在纳入的 24 项研究中,统计学分析结果显示,对于临床上难治性高血压,通过基因指导用药在降低收缩压、舒张压、不良反应以及提高总有效率方面均优于常规使用高血压药物的

单用或联合用药,说明基因检测指导用药在治疗临床难治性高血压中效果显著,疗效安全,可实现精准用药。

此外,本研究也有一定的局限性,纳入的对象并不是完全一致,比如未对年龄做出限定,患者高血压类型未做出限制,另外基因检测指导高血压用药的研究组和高血压常规用药的对照组在药物剂量、种类等方面也不一致。期待未来基因检测指导用药方面的大量研究,提高患者依从性,进一步促进临床合理用药。

参考文献:

- [1]Carey RM,Calhoun DA,Bakris GL,et al.Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association [J].Hypertension,2018,72(5):e53-e90.
- [2]Cunningham P,Chapman A.The future of pharmacogenetics in the treatment of hypertension. [J].Pharmacogenomics,2019,20(3):129-132.
- [3]李建民,张景昌,黄学成,等.基因多态性与高血压药物疗效的相关性研究[J].巴楚医学,2022,5(2):33-37.
- [4]陈伟杰,李恒,王善花,等.贝那普利基因导向治疗与常规治疗高血压病的疗效及安全性比较 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2020,25(1):51-54.
- [5]肖智林,楚志文,杨梅,等.药物基因组学导向高血压个体化用药的临床研究[J].中国实用内科杂志,2020,40(10):850-854.
- [6]王瑞,秦超师,刘静,等.基因指导降压药物选择与传统用药疗效比较[J].心脏杂志,2021,33(2):133-137.
- [7]孙晓燕,周丽娟,吕朋举,等.河南汉族人群抗高血压药物相关基因多态性与高血压发病及降压效果的关联研究[J].中国医院药学杂志,2021,41(17):1730-1735.
- [8]董天威,王爽,王立波,等.比索洛尔按基因导向治疗高血压的疗效[J].心血管康复医学杂志,2014,23(5):523-526.
- [9]秦丽.药物基因检测在唐山市区原发性高血压患者治疗中的安全性及有效性分析[D].唐山:华北理工大学,2022.
- [10]袁梅.药物基因检测在我院高血压患者中的应用效果[J].医学理论与实践,2021,34(1):10-12.
- [11]李智,孙伟.基因导向美托洛尔个体化治疗与常规治疗高血压的临床疗效、安全性及经济性评价[J].中国药物经济学, 2017,12(8):27-29,33.
- [12]何艳,余振,黄家贵,等.高血压基因导向个体化用药的临床研究[J].中华临床医师杂志(电子版),2018,12(12):679-683.
- [13]倪小丽,汤权琪,邹仕贵,等.基因检测指导下的个体化用药在农村高血压患者管理中的效果评价[J].中华疾病控制杂志, 2019,23(10):1284-1288.
- [14]高菊英,刘丽宏,万子睿,等.抗高血压药物基因多态性对呼伦贝尔地区三少民族高血压患者个体化治疗方案的参考价值[J].中国药物应用与监测,2022,19(3):145-149.
- [15]乔崇.南阳地区高血压人群药物基因组学与抗高血压基因导向个体化用药临床研究[D].新乡:新乡医学院,2014.
- [16]张峰,杨军,魏晓冬,等.CYP2D6*10 基因多态性与美托洛尔基因导向治疗对高血压患者左室重构影响的研究[J].黑龙江医药科学,2014,37(1):108-109.
- [17]彭鹏,董天威,高雨田,等.ACE 基因导向治疗对高血压及颈动脉内膜中层厚度的影响[J].中国老年学杂志,2015(10):2665-2666,2667.
- [18]唐杨玲,董天威,王爽,等.CYP3A5 基因多态性与高血压个体化精准治疗的相关性研究[J].微量元素与健康研究,2019,36(1):14-17.
- [19]高英英,高琴,徐珊珊,等.β受体阻滞剂精准干预交感神经兴奋性在高血压患者中的临床应用 [J]. 中华高血压杂志, 2019,27(11):1065-1069.
- [20]杜娜娜,赵美丽.药物基因组学指导下个体化用药对高血压患者依从性研究[J].甘肃科技,2020,36(3):109-111.
- [21]Dhameja K,Singh S,Mustafa MD,et al.Therapeutic effect of yoga in patients with hypertension with reference to GST gene polymorphism [J].J Altern Complement Med,2013,19 (3):243-249.
- [22]Fan X,Wang Y,Sun K,et al.Polymorphisms of ACE2 gene are associated with essential hypertension and antihypertensive effects of Captopril in women [J].Clin Pharmacol Ther,2007,82(2):187-196.
- [23]He H,Li LM,Cao WH,et al.A study of the relationships between angiotensin - converting enzyme gene, chymase gene polymorphisms, pharmacological treatment with ACE inhibitor and regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension patients treated with benazepril [J].Ann Hum Biol, 2005,32(1):30-43.
- [24]Hernández D,Lacalzada J,Salido E,et al.Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism[J].Kidney Int,2000,58(2):889-897.
- [25]Gong HT,Ma XL,Chen BX,et al.Polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene affect antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in hypertensive Chinese [J].Genet Mol Res,2013,12(2):2068-2075.
- [26]Redon J,Luque-Otero M,Martell N,et al.POLPRI Investigators. Renin -angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patients [J].Pharmacogenomics J,2005,5(1):14-20.

收稿日期:2022-10-13;修回日期:2022-12-08

编辑/王萌