

- JUMRUSLERS C. Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: A meta-analysis [J]. J Med Assoc Thai, 2009, 92(5): 632-637.
- [18] BARKUN A, BARDOU M, MARTEL M. Proton pump inhibitors vs histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: A meta-analysis [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(4): 507-520.
- [19] ALHAZZANI W, ALENEZI F, JAESCHKE R, et al. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2013, 41(3): 693-705.
- [20] LIN P C, CHANG C, HSU P I, et al. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonist for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: A meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2010, 38(4): 1197-1205.
- [21] MACLAREN R, CAMPBELL J. Cost-effectiveness of histamine receptor-2 antagonist versus proton pump inhibitor for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2014, 42(4): 809-815.
- [22] ATKINS R, SMITH L. Impact of pharmacy intervention on the use of proton-pump inhibitors in the hospital setting [J]. Consult Pharm, 2013, 28(12): 786-792.
- [23] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis, V. 1. 2015. [DB/OL]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.Pdf.

收稿日期: 2015-06-29

MDR1 和 CYP3A5 基因多态性对环孢素血药浓度的影响

谭喜莹, 张小萍, 邱召娟(南京中医药大学附属医院药学部, 南京 210029)

摘要: 目的 研究 MDR1 基因和 CYP3A5 基因多态性与再生障碍性贫血患者环孢素药物浓度的关系。方法 在 73 例再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)患者中, 采用基因测序法测定 MDR1 G2677T/A 基因型, RFLP 法分析 MDR1 C1236T, MDR1 C3435T, CYP3A5*3 基因型, 并对这 4 个位点进行连锁分析。收集患者临床资料, 对患者环孢素血药浓度进行检测分析。结果 本次研究的受试者中 CYP3A5 基因多态性仅发现*1*3 和*3*3 两种类型, 且*3*3 组的 C_{0t} 显著高于*1*3 组($P<0.05$)。本次实验中患者 MDR1 基因中 C1236T 和 C3435T 两个 SNP 位点中各个基因型 C_{0t} 之间无显著性差异; 而 C2677T/A 中突变纯合体(TT/TA) C_{0t} 为 $(40\pm 23.85)\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$ 与野生型(GG)(36.21 ± 19.88) $\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$ 相比有显著性增加。使用环孢素后不同单倍体型之间 C_{0t} 比较, 各组之间都是 TT-TT/A-TT>CT-GT/A-CT>CC-GG-CC。其中 TT-TT/A-TT 单倍体型组与 CC-GG-CC 单倍体型组相比具有显著性差异。结论 药物基因多态性研究对环孢素治疗再生障碍性贫血患者的临床合理用药有指导意义。

关键词: MDR1; CYP3A5; 再生障碍性贫血; 环孢素; 血药浓度

中图分类号: R969.1 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)12-1484-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.12.018

Effect of Polymorphisms in MDR1 and CYP3A5 on Blood Concentrations of Cyclosporine A in Aplastic Anemia Patients

TAN Xiying, ZHANG Xiaoping, QIU Zhaojuan(Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To determine the relationship between the Polymorphisms in MDR1 and CYP3A5 and the Blood Concentrations of Cyclosporine A in aplastic anemia patients. **METHODS** 73 aplastic anemia patients (AA) were genotyped on MDR1 G2677T/A using Gene sequencing method and MDR1 C1236T, MDR1 C3435T, CYP3A5*3 using RFLP methods. The four SNPs were treated with linkage analysis. Clinical data and cyclosporine concentrations were collected and analyzed in relationship with genotyping results. **RESULTS** There were only two types of gene *1*3 and *3*3 found in this paper. The C_{0t} in *3*3 of group was higher than that in *1*3 group($P<0.05$). There was no significant difference between the various genotypes of MDR1 C1236T and MDR1 C3435T in C_{0t} . The C_{0t} in C2677T/A(TT/TA) was $(40\pm 23.85)\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$ which was higher than the wild type(GG). Linkage analysis showed that 1236TT-2677TT/A-3435TT, 1236CT-2677GT/A-3435CT and

基金项目: 南京市科技发展计划项目(2011YX005)

作者简介: 谭喜莹, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (025)86619821 E-mail: txy5204@sina.com

1236CC-2677GG-3435CC were closely linked. Moreover, in the form of haplotype, the trend of TT-TT/A-TT>CT-GT/A-CT>CC-GG-CC in blood levels was also observed. **CONCLUSION** There are some meaningfulness to rationalize the medication of cyclosporine A through the investigations of pharmacogenomics.

KEY WORDS: MDR1; CYP3A5; aplastic anemia; cyclosporine A; blood concentrations

环孢素(cyclosporine A, CsA)是由 11 个氨基酸组成的环状多肽, 作为免疫抑制剂, 可特异性地抑制辅助性 T 淋巴细胞活性, 并抑制 B 淋巴细胞活性, 对细胞免疫和体液免疫都有抑制作用, 广泛地应用于器官移植、骨髓移植以及自身免疫性疾病的治疗。随着临床药学开展对环孢素血药浓度的监测工作, 发现环孢素代谢个体差异大。有报道表明, 环孢素在患者中使用达到抑制排斥反应, 同时又不出现中毒的最佳剂量个体间存在 10 倍以上的差异^[1-2], 引起这种差异的原因与环孢素代谢的基因多态性存在很大关系^[3]。现在已经明确 CsA 在人体内主要由肝脏细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP)酶系中的 CYP3A 酶系代谢^[4]。同时其生物利用度又受到多药耐药基因 1(Multi drug Resistance 1, MDR1)产物 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的影响。肠道 CYP3A 酶系和 P-gp 协同限制口服药物的经肠吸收。因此, 笔者针对 CYP3A 与 MDR1 基因多态性与环孢素血药浓度关系的研究, 为患者制定出最佳治疗方案, 以期降低费用, 提高疗效, 减少不良反应。

1 对象与材料

1.1 研究对象

2011 年 8 月至 2013 年 8 月在江苏省中医院血液科以 CsA 为基础免疫抑制剂的血液系统疾病患者, 同时进行血药浓度监测的血样 73 例。病例入选标准: ①CsA 治疗前或剂量调整前肝肾功能正常; ②患者治疗期间未服用其他 P-gp、CYP3A 酶抑制剂或诱导剂; ③患者治疗期间未合用其他可影响 CsA 代谢的药物。

1.2 仪器与试剂

AXSYM 全自动免疫分析仪(美国雅培公司); PCR 反应扩增仪(加拿大 BBI 公司); SW-CJ-1D 洁净工作台(江苏苏洁净化设备厂); DK-8D 型电热恒温水槽(上海森信实验仪器有限公司); DYY-8 型稳压稳流电泳仪(上海琪特分析仪器有限公司); YXJ-2 离心机(湘仪离心机仪器有限公司); H6-1 微型电泳槽(上海精益有机玻璃制品仪器厂); 凝胶成像系统(Gene Genius 公司); U-3010 紫外-可见分光光度计(Hitachi 公司); 移液器(范围 100~1 000 μL ,

20~200 μL , 0.5~10 μL , 加拿大 BBI 公司)。

环孢素质控试剂盒(批号: 95090)、标准曲线试剂盒(批号: 28159U100)及药品试剂盒(批号: 22087JN100)均为美国雅培公司专用试剂; DNA 提取试剂盒(上海生工, SK8224, 批号: 13011848Y); TaqDNA 聚合酶、10 $\times$ PCR Buffer[without Mg^{2+} : 100 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ Tris-HCl pH 8.8 at 25 $^{\circ}\text{C}$; 500 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ KCl, 0.8%(v/v) Nonidet]; MgCl_2 (25 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)、dNTP (10 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)、Marker(BBI)、6 $\times$ DNA Loading Dye(上海生工); PCR 产物纯化回收试剂盒(上海生工, SK1141, 批号: 13011894Y); 限制性内切酶(MBI)。

2 方法

2.1 血药浓度检测及其标准化

患者在服药 5 个半衰期后, 于清晨服药前采静脉血 1 mL, 置 EDTA 抗凝管中, 用微量进样器精密吸取 150 μL 混匀后的全血样品于离心管中, 精密加入 50 μL 红细胞溶解剂, 再加入 300 μL 沉淀剂, 涡旋混合器上充分混匀(30 s); 10 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 5 min, 吸取上清液, 使用 AXSYM 全自动免疫分析仪、利用荧光偏振免疫法(FPIA)测定 CsA 的血药浓度($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。为便于比较, 根据个体服药剂量和体质量将血药浓度标准化, 用 FPIA 测得的血药浓度除以每千克体质量的服药剂量, 即每 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 药物引起的血药浓度改变(单位为 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$)。

2.1.1 标准曲线的制备 建立 6 个点的标准曲线, 标准液浓度分别为 0, 100, 250, 500, 1 000, 1 500 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 按照样品的处理方法, 取上清液, 在仪器上按照标准曲线的运行模式运行。

2.1.2 质量控制和样品测定 150, 400, 800 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 3 个质控标准品, 因待测样本少, 按高、中、低顺序每周测 1 个, 以 3 个月为 1 个周期, 其所有实测质控值均在有效范围内, 表示待测样品 CsA 浓度测定值可靠。样品测定按照样品的处理方法, 加入到 AXSYM 全自动免疫分析仪的反应管中, 用分析仪自动检测, 得到 CsA 的血药浓度 C_0 。为便于比较, 根据个体服药剂量和体质量将血药浓度标准化, 测得的血药浓度 C_0 除以

每千克体质量的服药剂量, 即每 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 药物引起的血药浓度改变(单位为 $\text{ng}\cdot\text{kg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$)为标准化血药浓度 C_{0t} 。

2.2 全血 DNA 提取

采用血液基因组 DNA 提取试剂盒(SK8224)提取人血液基因组 DNA, 按照试剂盒提供的操作步骤提取。

表 1 MDR1、CYP3A5*3 PCR-RFLP 基因分型

Tab. 1 PCR-RFLP genotype of MDR1 and CYP3A*5

SNP 位点	引物	PCR 产物	内切酶	酶切后片段大小/bp	
				野生型	变异型
MDR1(C1236T)	5' TTCACCTCAGTTACCCATCTCG 3' 5' CTGTTTCCAACCAGGTCCAC 3'	268	BsuRI	217, 51	268
MDR1(G2677T/A)	5' TCCTTCATCTATGGTTGGCA 3' 5' GATTGCTTTGAGGAATGTTAT 3'	263		测序	
MDR1(C3435T)	5' ATCTGTGAACCTCTGTTTTCAGC 3' 5' CTCCCAGGCTGTTTATTTGA 3'	261	Sau3AI	173, 88	261
CYP3A5(CYP3A5*3)	5' ACCACCCAGCTTAACGAATG 3' 5' GGTCCAAACAGGGAAGAGGT 3'	94	RsaI	134	94, 40

2.4 通过测序法测定 MDR1 G2677T/A 基因型

通过 PCR 扩增突变区域, 50 μL 体系中含有模板 DNA 50~100 ng, 引物 rs2032582-F 和 rs2032582-R 各 0.25 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。PCR 扩增产物经纯化后进行测序。

3 数据统计

对各个 SNP 位点进行计数计算各组等位基因及基因型频率, 并对基因型分布进行 Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡检验。计量以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 stata 9.0 软件通过 One-way ANOVA 分析比较各指标的组间差异是否有统计学意义; 计数资料采用例数(百分率)[$n(\%)$]表示, 进行 χ^2 检验。

表 2 MDR1、CYP3A5 基因型和等位基因频率

Tab. 2 The genotype and allele frequency of MDR1 and CYP3A5

SNP	等位基因频率/%			基因型频率/%				
	C	T		CC	CT	TT		
MDR1C1236T	25.71	74.29		5.71	40.00	54.29		
MDR1G2677T/A	G	T	A	GG	TT	AT	GT	AG
	34.29	57.14	8.57	14.29	31.43	14.29	37.14	2.86
MDR1C3435T	C	T		CC	CT	TT		
	52.86	47.14		20.00	65.71	14.29		
CYP3A5*1/*3	*1	*3		*1*3	*3*3			
	14.29	85.71		28.57	71.43			

4.2 CYP3A5 基因多态性对 CsA 血药浓度的影响

本研究的受试者中 CYP3A5 基因多态性仅发

2.3 基因型分析

MDR1 C1236T、MDR1 C3435T 和 CYP3A5 采用聚合酶链反应-限制性内切酶片段长度多态性(PCR-RFLP)方法进行分析。PCR 引物见表 1, PCR 产物通过 PCR 产物纯化回收试剂盒(SK1141)纯化后 37 $^{\circ}\text{C}$ 酶切过夜。酶切产物经 3%琼脂糖凝胶 150 V 恒压电泳 30 min 后 EB 染色并照相分析。

4 结果

4.1 基因多态性在患者中的发生率

73 例患者中 MDR1 G2677T/A 的发生率为 65.71%, 并且 45.72%的受试者为突变纯合(MDR1 2677TT/TA)。MDR1 另外 2 个位点的突变率也很高, MDR1 C1236T 的突变率>50%(74.29%)且纯合突变的发生率达到了 54.29%, MDR1C3435T 的突变率也接近 50%(47.14%)而纯合突变发生率达到 14.29%。CYP3A5 基因突变等位基因的发生率达到 85.71%, 突变纯合子发生率达到 71.43%。这几个位点 SNP 均符合 Hardy-Weinberg 平衡。结果见表 2, 部分实验电泳图见图 1~3。

现 *1*3 和 *3*3 两种类型, 且 *3*3 组的 C_{0t} [(46.76 $\pm$ 19.45) $\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$, 52] 显著高于

*1*3 组的 C_{0t} $[(35.98 \pm 18.88) \mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}, 21]$ ($P < 0.05$)。

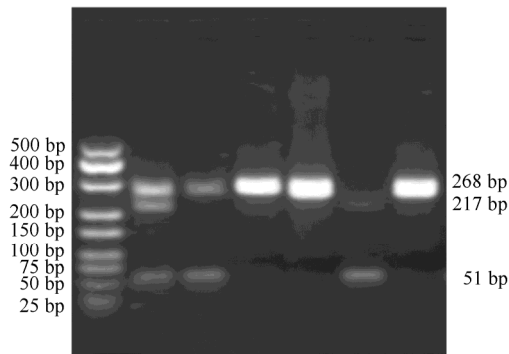


图1 MDR1 C1236T 单核苷酸多态性位点基因结果分析
Fig. 1 Analysis of MDR1 single nucleotide polymorphism of C1236T gene

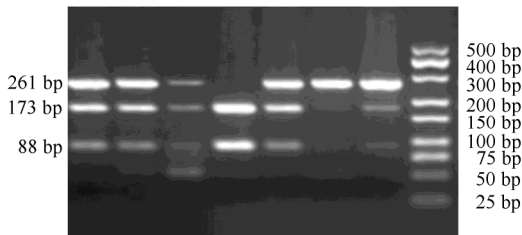


图2 MDR1 C3435T 单核苷酸多态性位点基因结果分析
Fig. 2 Analysis of MDR1 single nucleotide polymorphism of C3435T gene

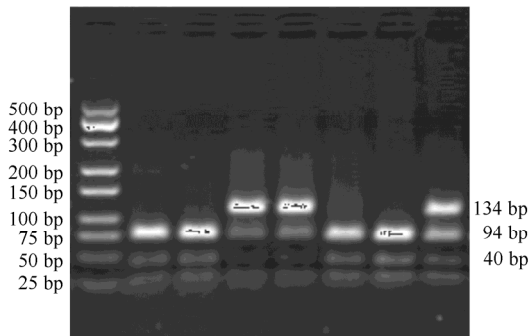


图3 CYP3A5 单核苷酸多态性位点基因结果分析
Fig. 3 Analysis of single nucleotide polymorphism of CYP3A5 gene

4.3 MDR1 基因多态性对 CsA 血药浓度的影响

本研究患者 MDR1 基因中 C1236T 和 C3435T 两个 SNP 位点中各个基因型 C_{0t} 之间无显著性差异；而 C2677T/A 中突变纯合体(TT/TA) C_{0t} 为 $(40 \pm 23.85) \mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ ，与野生型(GG) $[(36.21 \pm 19.88) \mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}]$ 相比有显著性增加。

4.4 MDR1 单倍体型对 CsA 血药浓度的影响

在群体中由于 MDR1 的这 3 个待测 SNP 是紧密连锁的，所以最主要的单倍体型是 1236TT-

2677TT/A-3435TT、1236CT-2677GT/A-3435CT 以及 1236CC-2677GG-3435CC。使用环孢素后不同单倍体型之间 C_{0t} 比较，各组之间都是 TT-TT/A-TT > CT-GT/A-CT > CC-GG-CC。其中 TT-TT/A-TT 单倍体型组与 CC-GG-CC 单倍体型组相比，具有显著性差异($P=0.041$)，而其他单倍体型组之间并没有显著性差异，结果见表 3。

表3 MDR1 单倍体型对 CsA 血药浓度的影响

Tab. 3 The relationship between the MDR1 haplotype genotype and the cyclosporine blood concentration

单倍体型	标准化血药浓度/ $\mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$	<i>P</i>
TT-TT/A-TT	0.014 529	0.041 ¹⁾
CT-GT/A-CT	0.007 711	0.180 ¹⁾ ; 0.058 ²⁾
CC-GG-CC	0.005 164	

注：¹⁾与 CC-GG-CC 型相比；²⁾与 TT-TT/A-TT 型相比。

Note: ¹⁾Compared with CC-GG-CC; ²⁾compared with TT-TT/A-TT.

5 讨论

本研究对 73 例血液病患者的 MDR1C1236T、G2677T/A 和 C3435T 以及 CYP3A5*3 基因型进行了测定，结果与国内外对汉族人群的研究结果基本一致。CYP3A5 作为 CYP3A 酶系中的重要亚类参与了 CsA 的体内代谢，而 CYP3A5 突变型 CYP3A5*3 会影响其 mRNA 的剪切，导致最终 CYP3A5 合成量的降低，从而影响相关底物的代谢，本实验数据表明 CYP3A5*3*3 的患者标准化血药浓度要高于 CYP3A5*1*3 的患者。

MDR1 是 P-gp 的编码基因，包括 3 个最常见的单核苷酸多态性位点：C1236T、G2677T/A 以及 C3435T。其中 C1236T 并不改变最终产物的氨基酸序列，但是会对最终产物的表达量有一定影响。对肾移植患者的研究中发现，C1236T 的改变不影响个体间 CsA 血药浓度的差异，同时对健康男性的研究中 C1236T 也不会影响 CsA 的代谢^[5]。本实验数据也表明 C1236T 突变型并未导致血药浓度升高，可能与 C1236T 对产物最终产量的改变不足以引起生物学变化或被其他因素掩盖有关。

G2677T/A 是 MDR1 中发生频率最高的 SNP，这个突变会导致丙氨酸突变为丝氨酸或苏氨酸，这个亲脂性氨基酸向亲水性氨基酸的突变可能会导致 P-gp 二级结构的变化，进而影响其与 CsA 的结合。有报道表明携带 T 等位基因的患者口服 CsA 的清除率显著低于野生纯合子患者，进而导致血药浓度的升高^[6-7]。本实验也表明 G2677T/A 突变

型 C_{0t} 高于野生型。

C3435T 的突变型不会改变蛋白质的氨基酸序列, 本研究结果表明 C3435T 的突变型并未影响患者的标准化血药浓度, 这与 Wang 等^[8]在肾脏移植中的研究结果相一致。

REFERENCES

- [1] HESSELINK D A, SMAK GREGOOR P J, WEIMAR W. The use of cyclosporine in renal transplantation [J]. Transplant Proc, 2004, 36(2 Suppl): 99-106.
- [2] PONTICELL I C, TARANTINO A, MONTAGNINO G. Controlled trials with cyclosporine in kidney transplantation [J]. Transplant Proc, 1994, 26(5): 2490-2492.
- [3] EVANS W E, MCLEOD H L. Pharmacogenomics drug disposition, drug targets and side effects [J]. N Eng J Med, 2003, 348(6): 538-549.
- [4] RIVORY L P, QIN H, CLARKE S J, et al. Frequency of cytochrome P4503A4 variant genotype in transplantati on population and lack of association with cyclosporin clearance [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2000, 56(5): 395-398.
- [5] FREDERICKS S, JORGA A, MACPHEE I A, et al. Multi-drug resistance gene-1 (MDR-1) haplotypes and the CYP3A5*1 genotype have no influence on ciclosporin dose requirements as assessed by C₀ or C₂ measurements [J]. Clin Transplant, 2007, 21(2): 252-257.
- [6] KIM R B, LEAKE B F, CHOO E F, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans [J]. Clin Pharmacol Ther, 2001, 70(2): 189-199.
- [7] SAEKI T, UEDA K, TANIGAWARA Y, et al. Human Pglycoprote in transports cyclosporin A and FK506 [J]. J Biol Chem, 1993, 268(9): 6077-6080.
- [8] WANG Y X, WANG C X, LI J L, et al. Effect of genetic polymorphisms of CYP3A5 andMDR1 on cyclosporine concentration during the early stage after renal transplantation in Chinese patients co-treated with diltiazem [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65(3): 239-247.

收稿日期: 2015-04-10

马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压的系统评价

杜彪¹, 张杰², 谢星星³, 周春阳^{2*}, 杜扬⁴ (1.重庆三峡中心医院, 重庆 404000; 2.川北医学院, 四川 南充 637000; 3.四川医科大学, 四川 泸州 646000; 4.重庆医科大学, 重庆 400016)

摘要: 目的 系统评价马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压的临床疗效和安全性。方法 计算机检索 CNKI、维普、万方、PubMed、Medline、EMbase 和相关数据库, 辅以文献追溯、网上查询等方法, 检索建库至 2015 年 5 月 31 日国内外公开发表的马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压随机对照研究, 采用 RevMan 5.0 软件进行定量综合分析。结果 共纳入 17 篇对照研究, 合计 H 型高血压患者 2 323 例。其中 14 项研究介绍了 SBP 改变情况, 结果显示: WMD=-6.73, 95%CI: -10.13~3.39, Z=3.93, P<0.05; 14 项研究介绍了 DBP 改变情况, 结果显示: WMD=-6.76, 95%CI: -10.23~-2.51, Z=5.96, P<0.05; 17 项研究介绍了 Hcy 改变情况, 结果显示: WMD=-4.18, 95%CI: -6.58~3.03, Z=5.32, P<0.05; 7 项研究介绍了心脑血管事件发生情况, 结果显示: OR=0.28, 95%CI: 0.18~0.43, Z=5.96, P<0.05。常见不良反应无显著性差异。结论 马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压的疗效和安全性优于马来酸依那普利。

关键词: 高血压; 马来酸依那普利; 马来酸依那普利叶酸片; 同型半胱氨酸; 系统评价

中图分类号: R972.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)12-1488-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.12.019

Systematic Review of Enalapril-folic Acid Tablet in Treatment of H-type Hypertension

DU Biao¹, ZHANG Jie², XIE Xingxing³, ZHOU Chunyang^{2*}, DU Yang⁴ (1.Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China; 2.North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 3.Sichuan Medical University, Luzhou 646000, China; 4.Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the clinical efficacy and safety of enalapril-folic acid in the treatment of H-type hypertension. **METHODS** Retrieved from CNKI, VIP, Wanfang database, PubMed, Medline and EMBase, RCTs about Enalapril-folic acid treatment of H-type hypertension were collected and evaluated by Cochrane systematic review.

基金项目: 重庆市万州区科技计划资助项目(201403055)

作者简介: 杜彪, 男, 主任药师, 硕士 Tel: (023)58103184
任药师, 硕士 Tel: 13896968401 E-mail: zhanji1986@126.com

E-mail: dubiao1967@aliyun.com

*通信作者: 周春阳, 男, 博士, 主