

新疆维吾尔自治区维汉两族缺血中风急性期APN基因多态性与中医证候分布特征的关联分析

张震中 梁晓鹰 吕光耀 姚华

【摘要】 目的 探讨维吾尔族和汉族缺血中风患者急性期中医证候分布特点及演变规律。方法 采集210例缺血中风急性期患者(维吾尔族89例、汉族121例)中医证候信息,根据缺血中风证候要素诊断量表进行中医证候要素辨证,并观察其证候组合形式和演变规律。采用SNaPshot技术检测维汉两族患者APN基因单核苷酸多态性,分析二者中医证候组合形式之基因型,探讨不同位点多态性之间的差异及两族患者脂联素(APN)基因多态性与中医证候间的关联性。结果 (1)维吾尔族缺血中风患者以痰湿证为主体、汉族以气虚证为主体;维吾尔族患者发病急性期之中后期以两证相兼为主,汉族以三证相兼为主。(2)维吾尔族急性缺血中风患者APN基因多态性位点各基因型与其中医证候间无关联性,而汉族患者APN基因rs6444175G/A、rs1501296G/A位点各基因型与中医证候组合相关;维汉两族患者APN基因各位点等位基因频率与中医证候均无关联性。结论 维汉两族急性缺血中风患者具有不同的中医证候分布,其中医证候组合与APN基因多态性位点基因型和等位基因频率相关。

【关键词】 卒中; 脂联素; 基因; 多态性,单核苷酸; 证候; 中医学; 维吾尔族

Correlation analysis between the APN polymorphism and traditional Chinese medicine syndromes in acute ischemic stroke patients of Xinjiang Uygur and Han nationalities

ZHANG Zhen-zhong¹, LIANG Xiao-ying², LÜ Guang-yao², YAO Hua³

¹College of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China

²Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830001, Xinjiang, China

³Office of the Party Committee, the First Teaching Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China

Corresponding author: YAO Hua (Email: gzybgzyb@163.com)

【Abstract】 Objective To analyze the characteristics and variation of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes in acute ischemic stroke patients of Xinjiang Uygur and Han nationalities, and to investigate the polymorphism of *adiponectin* (APN) of loci rs182052, rs6444175, rs1501296 and its correlation with TCM syndromes. **Methods** A total of 210 patients with acute ischemic stroke (89 cases of Uygur nationality and 121 cases of Han nationality) were collected for information of TCM syndromes according to the "Diagnostic Scale for TCM Syndromes of Ischemic Stroke", and the APN single nucleotide polymorphism (SNP) of patients was detected by SNaPshot technology. The TCM syndromes between patients of Uygur and Han nationalities were compared and the correlation between TCM syndromes and APN SNP or allele frequency was analyzed. **Results** 1) There were different TCM syndromes during acute ischemic stroke between patients of Uygur and Han nationalities. The TCM syndromes in Uygur patients were based on phlegm, while the syndromes in Han patients were based on Qi deficiency. Most of Uygur patients had 2 accumulated TCM syndromes in the middle and late phase of acute ischemic stroke, which was significantly different from Han patients, who mainly had 3 accumulated TCM syndromes. 2) The genotypes of APN were not correlated with TCM syndromes accumulation in Uygur patients, while the

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.07.012

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81060289)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学公共卫生学院(张震中);830001 新疆医科大学附属中医医院神经内科(梁晓鹰,吕光耀);830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院党办(姚华)

通讯作者:姚华(Email: gzybgzyb@163.com)

genotypes of *APN* rs6444175G/A and rs1501296G/A were correlated with TCM syndromes accumulation in Han patients. The allele frequency of all three *APN* genotypes were not correlated with TCM syndromes accumulation in both Uyghur and Han patients. **Conclusions** There are different distributions of TCM syndromes and its accumulation between Uyghur and Han patients, and the accumulations of TCM syndromes of acute ischemic stroke in Uyghur and Han patients are correlated with different *APN* genotypes.

【Key words】 Stroke; Adiponectin; Genes; Polymorphism, single nucleotide; Symptom complex; TCM science; Uyghur nationality

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81060289).

缺血性卒中属中医学“缺血中风”范畴,并对其形成行之有效的诊断和辨证论治方法。国家重点基础研究发展计划(973计划)采用的缺血中风证候要素诊断量表^[1]是对缺血中风中医证候要素评价的有效手段,使中医证候的辨证更具科学性,对我国缺血中风中医证候学研究的规范化具有推动作用。现代医学表明,缺血性卒中是遗传和环境因素共同作用的多基因疾病,越来越多的证据表明,遗传因素在其中发挥重要作用,确定易感基因甚至找到关键基因,可以从分子水平进一步认识其发病机制,以便采取具有针对性的预防和治疗措施。单核苷酸多态性(SNP)系指基因水平上由单个核苷酸变异引起的DNA序列多态性,Filippi等^[2]研究发现,脂联素(*APN*)基因SNP+276G>T与冠心病早期发病率密切相关,SNP+276G>T携带者罹患冠心病风险显著升高,*APN*基因突变决定单核苷酸多态性变化,最终导致动脉粥样硬化和心血管病风险增加,从而增加缺血性卒中风险。脂联素T45G多态性与2型糖尿病具有关联性^[3],可能是2型糖尿病的重要危险因素之一。一项对深圳地区汉族人群进行的流行病学调查研究显示,*APN*基因SNP 11391G/A多态性与糖尿病发病具有关联性,而SNP 11377C/G突变可能影响罗格列酮的降血糖效果^[4]。Meta分析显示,*APN*基因多态性与缺血性卒中中具有明显的关联性^[5]。由于脂联素与糖代谢和脂质代谢关系密切,故与动脉粥样硬化性病变密切相关,而动脉粥样硬化是缺血性卒中的基础病因,因此*APN*等脂质代谢相关基因成为缺血性卒中基因多态性的研究热点,然而,脂质代谢相关基因多态性与中医证候分布之间的相关性尚未阐明。新疆维吾尔自治区是我国缺血性卒中的高发地区,具有明确的民族和环境特征,本研究定位于脂质代谢相关基因*APN*,通过分子生物学原理探讨其与缺血中风中医证候分布特征之间的相关性,以探讨其在维汉两族

之间的差异性,为进一步研究新疆维吾尔自治区维汉两族缺血中风中医证候分布特征及其分子机制奠定基础。

对象与方法

一、研究对象

选择2011年3月-2013年3月在新疆医科大学附属中医医院神经内科和喀什地区第一人民医院神经内科住院治疗的急性缺血性卒中患者210例,均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》标准和1996年制定的《中风病中医诊断与疗效评定标准》,汉族121例,男性67例、女性54例,年龄44~85岁、平均(58.71±9.32)岁;维吾尔族89例,男性53例、女性36例,年龄43~79岁、平均(57.44±10.15)岁。维汉两族患者性别($\chi^2=0.366, P=0.545$)和年龄($t=0.763, P=0.812$)比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),均衡可比。

二、研究方法

1. 标本采集 采集肘静脉血2~3 ml,经乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K2)抗凝后苯酚-氯仿-异戊醇法提取基因组DNA,-80℃保存备用。

2. 中医辨证 据缺血中风证候要素诊断量表^[1]对缺血中风患者进行辨证,共分为内风、内火、痰湿、血瘀、气虚、阴虚6个证候要素。其中每一证候要素各分项评分之和为总评分,评分≥10分为证候要素诊断成立,然后与基因学检测结果相结合进行相关研究。

3. SNaPshot技术检测 采用Haploview 4.2软件(美国Broad Institute)选择*APN*基因靶向单核苷酸多态性,筛选最小等位基因频率(MAF)≥0.50的单核苷酸多态性位点信息,并与文献^[6]报道的相关基因进行对比,确定本研究所需单核苷酸多态性位点信息。特异性扩增引物由化工生物工程(上海)股份有限公司合成,引物序列参照文献^[6]。聚合

表 1 维汉两族缺血中风患者急性期不同时间段中医证候合并频次的比较(例)

Table 1. Comparison of TCM syndromes between Uygur and Han patients with acute ischemic stroke (case)

Syndrome	Early (1-3 d)		Middle (4-7 d)		Late (8-14 d)	
	Han	Uygur	Han	Uygur	Han	Uygur
Wind syndrome	69	47	49	22	53	24
Fire syndrome	38	21	22	15	17	10
Phlegm-damp syndrome	49	26	19	29	21	37
Blood stasis syndrome	22	37	29	33	26	24
Yin deficiency syndrome	11	13	5	11	4	2
Qi deficiency syndrom	64	18	46	16	47	8
Other syndromes	0	0	0	0	13	2
χ^2 value	27.266		24.705		37.051	
P value	0.000		0.000		0.000	

表 2 维汉两族患者缺血中风急性期不同时间段中医证候兼证频次分布的比较(例)

Table 2. Comparison of accumulations of TCM syndromes between Uygur and Han patients with acute ischemic stroke (case)

Syndrome	Early (1-3 d)		Middle (4-7 d)		Late (8-14 d)	
	Han	Uygur	Han	Uygur	Han	Uygur
Single syndrome element	19	16	25	18	26	19
Two-phase syndrome elements	47	41	39	36	39	37
Three-phase syndrome elements	49	26	48	25	47	24
Four-phase syndrome elements	6	6	9	10	9	9
Five-phase syndrome elements	0	0	0	0	0	0
χ^2 value	2.910		3.787		3.802	
P value	0.406		0.287		0.283	

酶链反应(PCR)体系为 20 μ l(含 50 ng/ μ l 模板 1 μ l、10 \times PCR 缓冲液 2 μ l、10 mmol/L dNTPs 混合液 2 μ l、3 mmol/L Mg²⁺ 0.60 μ l、1 U TaqDNA 聚合酶 0.20 μ l、0.50 pmol/L 引物混合液 2 μ l、ddH₂O 12.20 μ l)。反应条件为:95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min,94 $^{\circ}$ C 变性 30 s、60 $^{\circ}$ C 退火 1 min、72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,共进行 32 个循环,最终 72 $^{\circ}$ C 延伸 8 min。PCR 扩增产物以虾碱酶(SAP,美国 Promega 公司)和核酸外切酶 I(exo I,美国 EpiCentre 公司)纯化,再以 SNaPshot Multiplex Kit 试剂盒(美国 ABI 公司)进行延伸反应。延伸产物经虾碱酶纯化,取 1 μ l 滴加分子量内标和甲酰胺混合液 9 μ l 点样,95 $^{\circ}$ C 变性 3 min,采用 ABI-3730xl 型测序仪(美国 ABI 公司)于毛细管内进行荧光检测,双光束双侧激光、氩离子激光光源,激发波长为 488 nm/514.50 nm。

4. 统计分析方法 本研究采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,APN 基因型和等位基因频率的比较行 χ^2 检验;Hardy-Weinberg 遗传平衡检验采用拟合优度 χ^2 检验。统计推断的检验水准均为 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

一、维汉两族患者中医证候合并频次的分析

由表 1 可见,维汉两族患者缺血中风急性期不同时间段中医证候合并频次差异均有统计学意义($P = 0.000$)。汉族患者缺血中风急性初期(1~3 d)

中医证候分布依次为内风证($P = 0.000$)、气虚证($P = 0.000$)、痰湿证($P = 0.026$);急性中期(4~7 d)为内风证($P = 0.001$)、气虚证($P = 0.022$)、血瘀证($P = 0.026$);急性后期(8~14 d)则为内风证($P = 0.000$)、气虚证($P = 0.021$)、血瘀证($P = 0.025$)。维吾尔族缺血中风患者急性初期中医证候分布依次以内风证($P = 0.700$)、血瘀证($P = 0.392$)和痰湿证($P = 0.000$)为主体;急性中期为血瘀证($P = 0.024$)、痰湿证($P = 0.056$)、内风证($P = 0.003$);急性后期则为痰湿证($P = 0.204$)、血瘀证($P = 0.081$)、内风证($P = 0.000$)。

二、维汉两族患者中医证候相兼分布的分析

表 2 结果显示,单个证候要素在缺血中风急性期不同时间段出现的频次分别为 35、43、45 次,呈依次升高之趋势;两个证候要素相兼,不同时间段出现的频次分别为 88、75、76 次,两个证候组合出现的频次明显多于单个证候;三个证候要素相兼,不同时间段出现的频次分别为 75、73、71 次,三个证候组合出现的频次也较多;四个证候要素相兼,不同时间段出现的频次分别为 12、19、18 次,四个证候组合出现的频次明显减少。提示缺血中风急性期初、中、后期各证候相兼,体现了中医证候的复杂性。分别对维吾尔族和汉族患者缺血中风急性期不同时间段中医证候兼证频次分布进行比较,虽然两族患者在急性中期(4~7 d)和后期(8~14 d)中医证候相兼形式有所不同,但差异未达到统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 3 维吾尔族急性缺血中风患者 APN 基因型与其中医证候分布的相关性分析 例(%)

Table 3. Correlation analysis of TCM syndromes and APN genotypes in acute ischemic stroke patients of Xinjiang Uygur nationality case (%)

Genotype	N	Single certificate	Two certificates	Three certificates	Four certificates	χ^2 value	P value
rs182052C/T							
CC	39	14 (35.90)	16 (41.03)	6 (15.38)	3 (7.69)	6.577	0.143
CT	38	11 (28.95)	12 (31.58)	15 (39.47)	0 (0.00)		
TT	12	1 (8.33)	4 (33.33)	5 (41.67)	2 (16.67)		
rs6444175G/A							
GG	50	5 (10.00)	26 (52.00)	17 (34.00)	2 (4.00)	5.592	0.232
GA	31	9 (29.03)	11 (35.48)	8 (25.81)	3 (9.68)		
AA	8	2 (25.00)	4 (50.00)	1 (12.50)	1 (12.50)		
rs1501296G/A							
GG	9	3 (33.33)	2 (22.22)	2 (22.22)	2 (22.22)	3.103	0.542
GA	45	7 (15.56)	21 (46.67)	14 (31.11)	3 (6.67)		
AA	35	6 (17.14)	18 (51.43)	10 (28.57)	1 (2.86)		

表 4 汉族急性缺血中风患者 APN 基因型与其中医证候分布的相关性分析 例(%)

Table 4. Correlation analysis of TCM syndromes and APN genotypes in acute ischemic stroke patients of Xinjiang Han nationality case (%)

Genotype	N	Single certificate	Two certificates	Three certificates	Four certificates	χ^2 value	P value
rs182052C/T							
CC	39	4 (10.26)	20 (51.28)	13 (33.33)	2 (5.13)	6.184	0.139
CT	55	4 (7.27)	28 (50.91)	22 (40.00)	1 (1.82)		
TT	27	1 (3.70)	8 (29.63)	14 (51.85)	4 (14.81)		
rs6444175G/A							
GG	60	3 (5.00)	24 (40.00)	29 (48.33)	4 (6.67)	20.661	0.000
GA	48	9 (18.75)	20 (41.67)	18 (37.50)	1 (2.08)		
AA	13	7 (53.85)	3 (23.08)	2 (15.38)	1 (7.69)		
rs1501296G/A							
GG	15	6 (40.00)	3 (20.00)	4 (26.67)	2 (13.33)	15.151	0.004
GA	55	6 (10.91)	17 (30.91)	29 (52.73)	3 (5.45)		
AA	51	7 (13.73)	27 (52.94)	16 (31.37)	1 (1.96)		

三、维汉两族患者 APN 基因型和等位基因频率与中医证候频次分布的相关性分析

本研究基因型多态性分布资料经拟合优度 χ^2 检验证实符合 Hardy - Weinberg 遗传平衡分布 ($P > 0.10$), 具有群体代表性。

1. 维吾尔族患者 APN 基因型与中医证候 由表 3 可见, 维族急性缺血中风患者 APN 基因位点 rs182052C/T、rs6444175G/A、rs1501296G/A 各基因型与其中医证候组合间有一定关联性, 但差异未达统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2. 汉族患者 APN 基因型与中医证候 表 4 结果显示, 汉族急性缺血中风患者 APN 基因位点

rs6444175G/A、rs1501296G/A 各基因型与其中医证候组合相关, 且差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

3. 维吾尔族患者 APN 等位基因频率与中医证候 由表 5 可见, 维吾尔族急性缺血中风患者 APN 基因位点 rs182052C/T、rs6444175G/A、rs1501296G/A 等位基因频率与其中医证候组合之间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

4. 汉族患者 APN 等位基因频率与中医证候 表 6 结果显示, 汉族急性缺血中风患者 APN 基因位点 rs6444175G/A、rs1501296G/A 等位基因频率与其中医证候组合之间相关, 但差异未达到统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 5 维吾尔族急性缺血中风患者 APN 等位基因频率与其中医证候分布的相关性分析 例(%)

Table 5. Correlation analysis of TCM syndromes and APN allele frequency in acute ischemic stroke patients of Xinjiang Uygur nationality case (%)

Genotype	N	Single certificate	Two certificates	Three certificates	Four certificates	χ^2 value	P value
rs182052C/T							
C allele	81	26 (32.10)	35 (43.21)	18 (22.22)	2 (2.47)	6.771	0.080
T allele	67	13 (19.40)	29 (43.28)	25 (37.31)	0 (0.00)		
rs6444175G/A							
G allele	56	8 (14.29)	27 (48.21)	18 (32.14)	3 (5.36)	4.620	0.202
A allele	47	13 (27.66)	19 (40.43)	10 (21.28)	5 (10.64)		
rs1501296G/A							
G allele	63	13 (20.63)	25 (39.68)	18 (28.57)	7 (11.11)	1.489	0.685
A allele	24	4 (16.67)	12 (50.00)	7 (29.17)	1 (4.17)		

表 6 汉族急性缺血中风患者 APN 等位基因频率与其中医证候分布的相关性分析 例(%)

Table 6. Correlation analysis of TCM syndromes and APN allele frequency in acute ischemic stroke patients of Xinjiang Han nationality case (%)

Genotype	N	Single certificate	Two certificates	Three certificates	Four certificates	χ^2 value	P value
rs182052C/T							
C allele	45	5 (11.11)	19 (42.22)	20 (44.44)	1 (2.22)	1.240	0.744
T allele	37	2 (5.41)	15 (40.54)	17 (45.95)	3 (8.11)		
rs6444175G/A							
G allele	23	2 (8.70)	9 (39.13)	10 (43.48)	2 (8.70)	5.229	0.156
A allele	74	23 (31.08)	26 (35.14)	22 (29.73)	3 (4.05)		
rs1501296G/A							
G allele	85	18 (21.18)	23 (27.06)	37 (43.53)	7 (8.24)	4.109	0.250
A allele	31	4 (12.90)	14 (45.16)	12 (38.71)	1 (3.23)		

讨 论

一、新疆维吾尔自治区维汉两族缺血中风急性期中医证候演变规律分析

近年来,我国诸多医疗中心均报道,缺血中风急性期患者单证形式有着明显的中医证候分布特征。李建香等^[7]对我国近年来的研究概况进行总结,发现急性期单证形式以风火痰瘀四证常见,后期以虚瘀两证为主。林建雄等^[8]对 122 例急性缺血中风患者研究发现,单一证候要素出现频次以血瘀证和风证最多,各占 79.50%和 55.70%。耿晓娟等^[9]对 400 例急性缺血中风患者研究发现,风、火、痰三证出现频次最多并不断变化,共可出现 44 种组合形式,其中风证和火痰证出现频次可随病程的延长而有所增加;风痰证在发病 3 天后出现频次减少;风火证以第 3 天出现频次最多;痰证出现频次于第 5 天开始下降;风火痰证以第 5 天出现频次最多,而且波

动十分明显;风、痰、瘀三证在发病 3 天内出现频次较多。由此可见,缺血中风急性期中医证候组合形式复杂多样。本研究结果显示,缺血中风患者急性期不同时间段单证、两证、三证、四证组合出现频次不同,充分体现了缺血中风中医证候变化的多样性和复杂性。

在本研究中,维汉两族患者在缺血中风急性期表现为不同的中医证候,汉族患者之中医证候演变特点以内风证和气虚证贯穿始终,夹杂痰瘀证;维吾尔族患者则以痰湿证、血瘀证和内风证为主体,仅次序不同,不同于文献报道的演变规律^[10]。本研究维汉两族急性缺血中风患者中医证候演变规律不同于其他研究,初步估计与新疆维吾尔自治区独特的环境相关,同时维吾尔族人群的生活环境、饮食、习俗等差异亦可能导致这一结果。维汉两族缺血中风患者除内风证均持续存在外,维吾尔族患者更多表现为痰湿证和血瘀证,汉族则呈现以气虚

证为主体的演变特点。维吾尔族以面食为主, 饮酒较多, 喜食牛羊肉和甜食水果、干果, 以及寒冷、干燥的自然环境逐渐导致了其独特的糖代谢和脂质代谢及其相关基因异常, 这些因素可能导致其中医证候分布; 而本组汉族病例始终表现为气虚证的特点, 为首次发现, 尚待进一步阐明其机制。

二、维汉两族 APN 基因多态性与缺血中风中医证候相关性分析

脂联素是 Scherer 等^[11]首先从鼠脂肪细胞中分离获得的相对分子质量为 30×10^3 的蛋白质, 人类 APN 基因为单拷贝基因, 定位于染色体 3q27, 长度约为 17 kb, 由 3 个外显子和 2 个内含子组成。脂联素具有改善胰岛素抵抗、调节糖代谢和脂质代谢、抗炎和抗动脉粥样硬化等作用, 是最近引起广泛关注的细胞因子之一。通过研究 APN 基因 3 个单核苷酸多态性位点基因型、等位基因频率之间的差异性和相关性, 并与其所对应的中医证候进行对比, 发现维吾尔族缺血中风患者 APN 基因多态性位点各基因型与其中医证候均无关联性, 而汉族患者 rs6444175G/A、rs1501296G/A 位点基因型与其中医证候相关; 维汉两族患者 APN 基因单核苷酸多态性位点等位基因频率与其中医证候之间均无明显关联性。提示两组患者存在一定的民族异质性, 这种差异可能需要我们在以后的研究中进一步分析相关基因位点变异后的脂联素的生物学功能。通过中医证候的复杂演变规律可以看出, 维吾尔族人群缺血中风痰湿证是今后需要密切关注的与 APN 基因多态性相关联的中医证候类型。APN 基因位点多态性差异应该是维汉两族人群缺血中风的重要因素, 在脂质代谢过程中积极参与了动脉粥样硬化的脂质代谢过程, 两族患者之间存在一定的差异性, 尚待进一步从环境、民族因素的角度进行深入研究。

参 考 文 献

- [1] Gao Y, Ma B, Liu Q, Wang YY. Methodological study and establishment of the diagnostic scale for TCM syndromes of ischemic stroke. *Zhong Yi Za Zhi*, 2011, 52:2097-2101. [高颖, 马斌, 刘强, 王永炎. 缺血性中风证候要素诊断量表编制及方法学探讨. *中医杂志*, 2011, 52:2097-2101.]
- [2] Filippi E, Sentinelli F, Romeo S, Arca M, Berni A, Tiberti C, Verrienti A, Fanelli M, Fallarino M, Sorropago G, Baroni MG. The adiponectin gene SNP + 276G > T associates with early-onset coronary artery disease and with lower levels of adiponectin in younger coronary artery disease patients (age < or = 50 years). *J Mol Med (Berl)*, 2005, 83:711-719.
- [3] Kang Z, Su H, Zhang Y, Yu YF, Ou Y, Xue YM, Zhao HZ. Genetic association analysis of the adiponectin polymorphisms in type 2 diabetes of Bai nationality at Dali area. *Jian Yan Yi Xue Yu Lin Chuang*, 2013, 23:3122-3124. [康庄, 苏恒, 张云, 虞艳芳, 欧杨, 薛元明, 赵惠珠. 大理白族 2 型糖尿病与脂联素基因多态性相关性分析. *检验医学与临床*, 2013, 23:3122-3124.]
- [4] Zhao HY, Tian P, Chen LB, Zhang CN, Ye Q, Zhang HL. Clinical observation of rosiglitazone on level with type 2 diabetes mellitus polymorphism of the APN gene. *Zhongguo Yao Fang*, 2013, 24:322-324. [赵海燕, 田萍, 陈立波, 张长宁, 叶强, 张洪利. 罗格列酮治疗深圳地区汉族人群不同脂联素基因型 2 型糖尿病患者的临床观察. *中国药房*, 2013, 24:322-324.]
- [5] Zhang H, Mo XB, Hao YJ, Chen SF, Lu XF. Association of polymorphisms in the adiponectin gene with stroke and hypertension: a meta-analysis. *Zhongguo Fen Zi Xin Zang Bing Xue Za Zhi*, 2012, 12:136-139. [张欢, 莫兴波, 郝永巨, 陈恕凤, 鲁向锋. 脂联素基因单核苷酸多态性与脑卒中和高血压相关性的荟萃分析. *中国分子心脏病学杂志*, 2012, 12:136-139.]
- [6] Wang JH, Huang XF, Zhou QH, Lin CW, Yang YY, Wei YS, Huang CS, Wu LT. Correlation of the adiponectin gene single nucleotide polymorphisms with bone mineral density in females of Guangxi Zhuang nationality. *Jie Pou Xue Bao*, 2012, 43:109-113. [王金凤, 黄秀峰, 周庆辉, 林朝文, 杨园园, 韦叶生, 黄昌盛, 吴联滔. 广西百色地区壮族妇女脂联素基因单核苷酸多态性与骨密度的关系. *解剖学报*, 2012, 43:109-113.]
- [7] Li JX, Yuan Y, Guo WF. Research of the distribution and evolution of TCM syndromes on stroke patients in acute phase. *Zhong Yi Za Zhi*, 2010, 51:756-758. [李建香, 袁圆, 过伟峰. 中风病急性期证候分布及演变规律研究概况. *中医杂志*, 2010, 51:756-758.]
- [8] Lin JX, Feng Y, Chen JL, Zhang YZ, Lin XL, Li KH, Ma CM, Zhang HK. Analysis of the distribution of TCM syndromes of apoplexy at acute stage. *Beijing Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao*, 2004, 27:83-85. [林建雄, 冯晔, 陈建霖, 张寓智, 林鑫烈, 李科宏, 马成珉, 张禾坤. 中风病急性期中医证候分布分析. *北京中医药大学学报*, 2004, 27:83-85.]
- [9] Geng XJ, Zhang JP, Gao Y, Zhu YP, Li LJ. Research of TCM syndrome variation regularity in acute stage of ischemic stroke. *Zhonghua Zhong Yi Yao Za Zhi*, 2010, 25:1485-1487. [耿晓娟, 张军平, 高颖, 朱亚萍, 李良军. 缺血性中风病急性期证候变化规律研究. *中华中医药杂志*, 2010, 25:1485-1487.]
- [10] Xie ZJ, Zou YH, Li ZH. Relationship between motor function and TCM syndromes in early recovery stage after ischemic stroke. *Jilin Zhong Yi Yao*, 2013, 33:36-38. [谢梓菁, 邹忆怀, 李宗衡. 缺血性脑卒中恢复早期气虚和阴虚阳亢证的变化与运动功能的关系. *吉林中医药*, 2013, 33:36-38.]
- [11] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 1995, 270:26746-26749.

(收稿日期: 2014-05-26)