

# rs2070744 of NOS3 gene polymorphisms in hypertensive patients with heart failure and reduced ejection fraction at Bac Lieu General Hospital

Nguyen Thi Thu Nguyet<sup>1</sup>, Doan Thi Tuyet Ngan<sup>2</sup>  
Tran Dieu Hien<sup>3</sup>, Tran Viet An<sup>2</sup>, Pham Thi Ngoc Nga<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> Bac Lieu General Hospital

<sup>2</sup> Can Tho University of Medicine and Pharmacy

<sup>3</sup> Can Tho Central General Hospital

## ► Correspondence to

Dr. Pham Thi Ngoc Nga  
Can Tho University of Medicine and  
Pharmacy  
Email: ptnnga@ctump.edu.vn

► Received 21 March 2024

Accepted 16 May 2024

Published online 31 May 2024

**To cite:** Nguyen TTN, Doan TTN,  
Tran DH, et al. *J Vietnam Cardiol*  
2024;**109**:81-87

## ABSTRACT

**Overview:** Many studies have demonstrated that the rs207074 gene NOS3 polymorphism is related to the progression of cardiovascular disease.

**Objectives:** Survey rs2070744 gene NOS3 polymorphism in hypertensive patients with heart failure and reduced ejection fraction at Bac Lieu Provincial General Hospital, 2023 - 2024.

**Methods:** Cross-sectional descriptive study Out of a total of 45 patients diagnosed with hypertension according to the Vietnam Heart Association and heart failure with EF <40% according to ESC 2022, hospitalized for treatment at Bac Lieu General Hospital from April 2023 to April 2024.

**Results:** 86.7% of subjects in the study were classified as NYHA III when hospitalized, 97.8% of patients had a history of chronic coronary syndrome, 33.3% had a history of diabetes. The rate of readmission during 6 months of follow-up was 28.9%. Regarding NOS3 gene rs207074 polymorphism: TT genotype accounts for the highest proportion with 71.1%, followed by CT with 26.7%, only 2.2% of patients have CC genotype. The study did not record a statistically significant association of genetic polymorphisms with age, gender, BMI as well as heart failure grade, history, and hospital readmission characteristics of the study subjects ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** The study is still limited in sample size; the results have not found an association of the NOS3 gene rs207074 polymorphism with cardiovascular risk factors in hypertensive patients with heart failure and reduced ejection fraction at the General Hospital. Faculty of Bac Lieu province.

**Keywords:** rs207074, hypertension, heart failure.

# Đa hình rs2070744 gen NOS3 ở bệnh nhân tăng huyết áp có suy tim phân suất tống máu giảm tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bạc Liêu

Nguyễn Thị Thu Nguyệt<sup>1</sup>, Đoàn Thị Tuyết Ngân<sup>2</sup>  
Trần Diệu Hiền<sup>3</sup>, Trần Viết An<sup>2</sup>, Phạm Thị Ngọc Nga<sup>2✉</sup>

<sup>1</sup> Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bạc Liêu

<sup>2</sup> Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

<sup>3</sup> Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ

## ► Tác giả liên hệ

TS.BS. Phạm Thị Ngọc Nga  
Trường Đại học Y Dược Cần Thơ  
Email: ptnnga@ctump.edu.vn

- Nhận ngày 21 tháng 03 năm 2024  
Chấp nhận đăng ngày 16 tháng 05 năm 2024  
Xuất bản online ngày 31 tháng 05 năm 2024

**Mẫu trích dẫn:** Nguyen TTN, Doan TTN, Tran DH, et al. *J Vietnam Cardiol* 2024;**109**:81-87

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Nhiều nghiên cứu chứng minh đa hình rs207074 gen NOS3 có liên quan đến diễn tiến của bệnh tim mạch.

**Mục tiêu:** Khảo sát đa hình rs2070744 gen NOS3 ở bệnh nhân tăng huyết áp có suy tim phân suất tống máu giảm tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Bạc Liêu, năm 2023 – 2024.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên tổng số 45 bệnh nhân được chẩn đoán tăng huyết áp theo Hội Tim Mạch Việt Nam và suy tim có EF <40% theo ESC 2022 nhập viện điều trị tại Bệnh viện đa khoa Bạc Liêu từ tháng 4/2023 đến tháng 4/2024.

**Kết quả:** 86,7% đối tượng trong nghiên cứu được phân loại NYHA III khi vào viện, 97,8% bệnh nhân có tiền sử hội chứng vành mạch, 33,3% có tiền sử đái tháo đường. Tỷ lệ có tái nhập viện trong 6 tháng theo dõi chiếm tỷ lệ 28,9%. Về đa hình rs207074 gen NOS3: kiểu gen TT chiếm tỷ lệ cao nhất với 71,1%, tiếp theo là CT với 26,7%, chỉ 2,2% bệnh nhân có kiểu gen CC. Nghiên cứu chưa ghi nhận liên quan có ý nghĩa thống kê về kiểu đa hình gen với tuổi, giới tính, BMI cũng như phân độ suy tim, tiền sử, tình trạng tái

nhập viện của đối tượng nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

**Kết luận:** Nghiên cứu còn hạn chế về cỡ mẫu, kết quả chưa tìm được liên quan đa hình rs207074 gen NOS3 với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân tăng huyết áp có suy tim phân suất tống máu giảm tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Bạc Liêu.

**Từ khóa:** rs207074, tăng huyết áp, suy tim.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp là nguyên nhân phổ biến nhất gây suy tim. Tăng huyết áp mạn tính là tác nhân ảnh hưởng lớn tới sự thay đổi chức năng và cấu trúc của tim. Bệnh tim do tăng huyết áp thường đi kèm với phì đại thất trái, tăng độ cứng của mạch máu và tâm thu thất trái, suy thư giãn và tăng độ cứng tâm trương. Tất cả các dấu hiệu này đều liên quan đến cơ chế bệnh lý của suy tim phân suất tống máu giảm. Ngày nay, nhiều nghiên cứu đã cho thấy rằng gen và đa hình gen có liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch, tăng tỷ lệ nhập viện và tử vong<sup>1</sup>.

Trong nhiều gen và đa hình gen được đề cập, vai trò của NOS3, một gen tổng hợp oxid nitric (NO) đã được nhiều nghiên cứu nhắc đến<sup>2,3</sup>. NO là

một phân tử đóng vai trò quan trọng trong hệ thống tim mạch như sự phát triển của các tế bào thành mạch và mạch máu giảm sự kết tập tiểu cầu, ngăn chặn hay ức chế việc hình thành mảng xơ vữa và còn đóng vai trò như một chất kháng viêm<sup>4</sup>. Alen C trong đa hình đa hình *rs207074* ở vùng 5' của gen *NOS3* (*NOS3-786T>C*) sẽ làm tốc độ phiên mã bị giảm sút từ đó lượng NO tạo ra sẽ ít hơn. Khi sự thiếu hụt NO kéo dài sẽ gây giảm chức năng nội mạc động mạch, bị các chất oxy hóa tấn công và dễ kết hợp với các Cholesterol xấu như LDL, lắng đọng xuống lớp dưới nội mạc động mạch, từ đó hình thành những mảng xơ vữa. Khi các mảng xơ vữa phát triển sẽ gây hẹp dẫn đường kính của mạch máu dẫn đến thiếu máu nuôi cơ quan đặc biệt là tim và não, sau đó khi các mảng xơ vữa vỡ ra kết hợp sự hình thành cục máu đông di chuyển trong lòng mạch làm giảm nghiêm trọng và nhanh chóng lượng máu tới vùng cơ tim gây nên bệnh cảnh nhồi máu cơ tim cấp<sup>4,5,6,7</sup>. Tuy nhiên, theo mỗi chủng tộc và địa dư sẽ có những đặc điểm phân bố kiểu gen khác nhau, nên rất cần thêm nhiều nghiên cứu cho người Việt Nam. Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: "Khảo sát đa hình *rs2070744* gen *NOS3* ở bệnh nhân tăng huyết áp có suy tim phân suất tống máu giảm tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bạc Liêu, năm 2023-2024".

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định tăng huyết áp có suy tim phân suất tống máu giảm (heart failure with reduced ejection fraction - EF <40%) nhập viện điều trị tại Bệnh viện đa khoa Bạc Liêu từ tháng 4/2023 đến tháng 4/2024.

**Tiêu chuẩn chọn mẫu:** bệnh nhân

Tăng huyết áp: bệnh nhân đã được chẩn đoán tăng huyết áp theo Hội Tim Mạch Việt Nam khi huyết áp tâm thu 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương 90 mmHg qua ít nhất 2 lần đo hoặc đang uống thuốc hạ huyết áp.

Bệnh nhân có chẩn đoán suy tim có phân suất tống máu giảm theo ESC 2022 khi có đủ triệu chứng điển hình và EF <40%.

Bệnh nhân nhập viện điều trị tại Bệnh viện đa khoa Bạc Liêu từ tháng 4/2023 đến tháng 4/2024 và đủ thời gian theo dõi tình trạng tái nhập viện trong 6 tháng.

### Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân suy tim nhưng có kèm các bệnh nội khoa khác: suy thận có mức lọc cầu thận < 30 ml/phút/m<sup>2</sup> da, tăng Kali máu > 5mmol/L, xơ gan, bệnh lý hẹp/hở van 2 lá nặng, hở van động mạch chủ nặng, hội chứng vành cấp, viêm nội tâm mạc nhiễm trùng.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### Phương pháp nghiên cứu

#### Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang có phân tích.

#### Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện, tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu. Có tất cả 45 bệnh nhân đạt điều kiện tham gia trong nghiên cứu này.

#### Nội dung nghiên cứu:

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới tính, BMI, phân độ suy tim theo Hiệp hội tim mạch New York (NYHA), tỷ lệ tái nhập viện theo dõi trong 6 tháng.

Sự đa hình kiểu gen *rs207074* của gen *NOS3*: gồm tỷ lệ các kiểu đa hình gen: TT, TC, CC; tỷ lệ alen: T và C; mô hình trội lặn của *rs2070744* trên gen *NOS3*.

Mối liên quan giữa sự đa hình *rs2070744* gen *NOS3* với một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

#### Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Số liệu được thu thập từ bệnh án điều trị. Sự đa hình kiểu gen *rs207074* của gen *NOS3* được thực hiện bằng kỹ thuật realtime - PCR với bộ kit xét nghiệm IVD hãng Realgene của Ý trên hệ thống máy CFX96 Bio-Rab tại phòng Sinh học phân tử, trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Số liệu thu thập được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0 để tính tỷ lệ (%), sử dụng kiểm định Fisher's exact test để so sánh sự khác biệt tỷ lệ giữa các nhóm (có ý nghĩa thống kê khi p<0,05).

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1.** Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	< 60 tuổi	13	28,9
	Từ 60 đến 69 tuổi	15	33,3
	Trên 70 tuổi	17	37,8
Giới tính	Nam	18	40,0
	Nữ	27	60,0
BMI	< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	6	13,3
	18,5 – 22,9 kg/m <sup>2</sup>	19	42,2
	23 – 24,9 kg/m <sup>2</sup>	7	15,6
	> 25 kg/m <sup>2</sup>	13	28,9

**Nhận xét:** Phần lớn bệnh nhân trên 60 tuổi, 28,9% bệnh nhân dưới 60 tuổi. Nữ chiếm đa số với 60%, BMI từ 18,5 – 22,9 kg/m<sup>2</sup> đa chiếm 42,2%.

**Bảng 2.** Phân độ suy tim, tiền sử, tình trạng tái nhập viện của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Phân độ suy tim (NYHA)	I	0	0
	II	2	4,4
	III	39	86,7
	IV	4	8,9
Tiền sử	Đái tháo đường	15	33,3
	Béo phì	13	28,9
	Hội chứng vành mạn	44	97,8
	Rung nhĩ	10	22,2
Tái nhập viện	Có	13	28,9
	Không	32	71,1

**Nhận xét:** 86,7% bệnh nhân được phân loại NYHA III khi vào viện, 97,8% bệnh nhân có tiền sử hội chứng vành mạn, 33,3% có tiền sử đái tháo đường. Tỷ lệ tái nhập viện chiếm tỷ lệ 28,9%.

**Đa hình gen rs2070744 của gen NOS3**

**Bảng 3.** Đặc điểm đa hình rs2070744 của gen NOS3

rs2070744	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<b>Kiểu gen</b>		
TT	32	71,1
CT	12	26,7
CC	1	2,2

rs2070744	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<b>Alen</b>		
T	76	84,4
C	14	15,6
<b>Mô hình trội</b>		
TT + CT	44	97,8
CC	1	2,2
<b>Mô hình lặn</b>		
CC + CT	13	28,9
TT	32	71,1

**Nhận xét:** Kiểu gen TT chiếm tỷ lệ cao nhất với 71,1%, tiếp theo là CT với 26,7%, chỉ 2,2% bệnh nhân có kiểu gen CC; Tần số alen T (84,4%) cao hơn C (15,6%); mô hình trội TT + CT chiếm 97,8%; mô hình lặn CC + CT chiếm 28,9%.

**Một số yếu tố liên quan với đa hình gen rs207074**

**Bảng 4.** Đa hình gen rs207074 với một số đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Kiểu gen n(%)			P
		CC	CT	TT	
Tuổi	< 60 tuổi	0 (0)	3 (23,1)	10 (76,9)	0,938
	Từ 60 đến 69 tuổi	0 (0)	5 (33,3)	10 (66,7)	
	Trên 70 tuổi	1 (5,9)	4 (23,5)	12 (70,6)	
Giới tính	Nam	0 (0)	6 (33,3)	12 (66,7)	0,704
	Nữ	1 (3,7)	6 (22,2)	20 (74,1)	
BMI	Gầy	0 (0)	1 (16,7)	5 (83,3)	1
	Bình thường	1 (5,3)	5 (26,3)	13 (68,4)	
	Thừa cân	0 (0)	2 (28,6)	5 (71,4)	
	Béo phì	0 (0)	4 (30,8)	9 (69,2)	

**Nhận xét:** Kiểu gen và các đặc điểm tuổi, giới tính, BMI không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 5.** Đa hình gen rs207074 với phân độ suy tim, tiền sử, tình trạng tái nhập viện

Đặc điểm		Kiểu gen n(%)			P
		CC	CT	TT	
Phân độ suy tim (NYHA)	II	0 (0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0,802
	III	1 (2,6)	10 (25,6)	28 (71,8)	
	IV	0 (0)	1 (25,0)	3 (75,0)	

Đặc điểm		Kiểu gen n(%)			P
		CC	CT	TT	
Tiền sử	Đái tháo đường	0 (0)	7 (46,7)	8 (53,3)	0,070
	Béo phì	0 (0)	4 (30,8)	9 (69,2)	0,806
	Hội chứng vành mạn	1 (2,3)	12 (27,3)	31 (70,5)	1
	Rung nhĩ	0 (0)	2 (20,0)	8 (80,0)	0,725
Tái nhập viện	Có	0 (0)	5 (38,5)	8 (61,5)	0,499
	Không	1 (3,1)	7 (21,7)	24 (75,0)	

**Nhận xét:** Nghiên cứu ghi nhận kiểu gen và phân độ suy tim, tiền sử, tỷ lệ tái nhập viện không có sự khác biệt giữa các nhóm ( $p>0,05$ ).

## BÀN LUẬN

### Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Tăng huyết áp là một trong những căn bệnh không lây nhiễm phổ biến nhất thế giới hiện nay nhưng về lâu dài, căn bệnh này lại là điều đáng lo ngại với rất nhiều những biến chứng trầm trọng trong đó có suy tim. Thực tế lâm sàng cho thấy có tới 90% nguyên nhân dẫn đến suy tim xuất phát từ bệnh tăng huyết áp. Ngoài ra khi cấu trúc của tim bị thay đổi, thành mạch dày lên kéo theo sự giảm tính đàn hồi của thành mạch máu, ở bệnh nhân thừa cân và béo phì, sẽ tăng đồng thời khả năng tích tụ các cholesterol tại động mạch vành<sup>8</sup>. Kết quả này được giải thích vì sao trên tổng số 45 bệnh nhân được chẩn đoán tăng huyết áp theo Hội Tim Mạch Việt Nam và suy tim có EF <40% theo ESC 2022 nhập viện điều trị tại Bệnh viện đa khoa Bạc Liêu từ tháng 4/2023 đến tháng 4/2024 kết quả ghi nhận về tuổi: phần lớn bệnh nhân trên 60 tuổi (71,1%) và chỉ có 28,9% bệnh nhân dưới 60 tuổi. Nhóm tuổi từ 60 đến 69 tuổi (33,3%) có tỷ lệ khá tương đương với nhóm trên 70 tuổi (37,8%). Về giới tính so với nam giới (40%), nữ chiếm tỷ lệ cao hơn với 60%. Về BMI, bệnh nhân có chỉ số từ 18,5 – 22,9 kg/m<sup>2</sup> ở mức bình thường chiếm 42,2%, có 13,3% thuộc nhóm gầy, 15,6% thuộc nhóm thừa cân và 28,9% bị béo phì.

Do nghiên cứu thực hiện trên đối tượng tăng huyết áp có suy tim phân suất tống máu giảm nên theo hệ thống phân loại suy tim theo NYHA của hiệp

hội tim mạch New York dựa trên chức năng lâm sàng của bệnh nhân. Trong 4 cấp độ suy tim, kết quả bảng 2 ghi nhận có đến 39/45 (86,7%) bệnh nhân suy tim cấp độ III; 8,9% cấp độ IV, chỉ có 2 bệnh nhân thuộc cấp độ II và không ghi nhận được bệnh nhân cấp độ I. Ngoài ra, có đến 97,8% bệnh nhân có tiền sử hội chứng vành mạn, 33,3% có tiền sử đái tháo đường và 22,2% bệnh nhân bị rung nhĩ. Trong 6 tháng theo dõi điều trị có 13/45 (28,9%) bệnh nhân có tái nhập viện điều trị.

### Đặc điểm đa hình gen

Trong nghiên cứu này, về kiểu đa hình gen, kiểu gen TT chiếm tỷ lệ cao nhất với 71,1%, tiếp theo là CT với 26,7%, chỉ 2,2% bệnh nhân có kiểu gen CC. Terzi S và cộng sự, 2017 nghiên cứu trên bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu thấp tỷ lệ TT, CT và CC lần lượt là 54%, 35%, 11%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng so với nghiên cứu của tác giả Xu ZX (2013)<sup>6</sup> tại Trung Quốc với nghiên cứu trên 324 bệnh nhân nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của tác giả Aggeliki (2013)<sup>7</sup>, nghiên cứu tại Hy Lạp với 107 trường hợp nhồi máu cơ tim, kiểu gen chiếm tỷ lệ nhiều nhất là dị hợp TC (49/107 bệnh nhân), kế đến là đồng hợp TT (41/107 bệnh nhân) và thấp nhất là đồng hợp CC (17/107 bệnh nhân). Nhìn chung trên bệnh lý tim mạch CC luôn xuất hiện với tỷ lệ thấp và do vậy khi ghi nhận về tần số alen T (84,4%) luôn cao hơn C (15,6%); tỷ lệ mô hình trội TT + CT chiếm 97,8% cao hơn mô hình lặn CC + CT (28,9%) (Bảng 3).

Trong các đa hình gen có ảnh hưởng đến bệnh tim mạch biến thể CC trong đa hình *rs2070744* gen *NOS3* được xem là dấu hiệu chỉ điểm vì sự gia tăng đáng kể tỷ lệ tái nhập viện, tử vong so với các đa hình khác<sup>4,5</sup>.

Terzi S và cộng sự, 2017, đã ghi nhận kiểu đa hình gen TT, TC và CC có liên quan đến tỷ lệ tái nhập viện, tử vong, nhóm tuổi,... Tuy nhiên, có thể do hạn chế về cỡ mẫu, hoặc có thể do dân tộc và địa dư, khi khảo sát tìm mối liên quan giữa các kiểu đa hình với một số yếu tố nguy cơ tim mạch và tình trạng tái nhập viện, kết quả nghiên cứu này chưa ghi nhận liên quan có ý nghĩa thống kê về kiểu đa hình gen với tuổi, giới tính, BMI cũng như phân độ suy tim, tiền sử, tình trạng tái nhập viện của đối tượng nghiên cứu ( $p > 0,05$ ) (Bảng 4 và 5). Nghiên cứu cần thực hiện với số lượng bệnh nhân nhiều hơn để có cái nhìn chính xác về ảnh hưởng của đa hình *rs2070744* gen *NOS3* trên bệnh nhân tăng huyết áp có suy tim phân suất tống máu giảm.

## KẾT LUẬN

Thực hiện khảo sát đa hình *rs2070744* gen *NOS3* trên 45 bệnh nhân tăng huyết áp có suy tim phân suất tống máu giảm tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Bạc Liêu, từ tháng 4/2023 đến tháng 4/2024, kết quả ghi nhận trong 3 kiểu gen, kiểu TT chiếm tỷ lệ cao nhất với 71,1%, tiếp theo là CT với 26,7%, chỉ 2,2% bệnh nhân có kiểu gen CC. Nghiên cứu còn hạn chế về cỡ mẫu, kết quả chưa ghi nhận liên quan có ý nghĩa thống kê về kiểu đa hình gen với tuổi, giới tính, BMI cũng như phân độ suy tim, tiền sử, tình trạng tái nhập viện của đối tượng nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. Global health estimates: Leading causes of dead. 2019
2. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*. 1999;99(22):2864-2870. doi:10.1161/01.cir.99.22.2864
3. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. T(-786)--> C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis. *Am J Cardiol*. 2000;86(6):628-634. doi:10.1016/s0002-9149(00)01041-9
4. Kong XZ, Zhang ZY, Wei LH, et al. The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene T-786C Polymorphism Increases Myocardial Infarction Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2017;23:759-766. doi:10.12659/msm.899905
5. Terzi S, Emre A, Yesilcimen K, et al. The Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS3-786T>C) Genetic Polymorphism in Chronic Heart Failure: Effects of Mutant -786C allele on Long-term Mortality. *Acta Cardiol Sin*. 2017;33(4):420-428. doi:10.6515/acs20161215b
6. Zigra AM, Rallidis LS, Anastasiou G, et al. eNOS gene variants and the risk of premature myocardial infarction. *Dis Markers*. 2013;34(6):431-436. doi:10.3233/DMA-130987
7. Xu ZX, Li GQ. Association between endothelial nitric oxide synthase gene 786T/C polymorphism and myocardial infarction in Xinjiang Uygur and Han population. *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy*. 2013;27:753-55
8. Kannel WB. Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. *Hypertens Res*. 1995;18(3):181-196. doi:10.1291/hypres.18.181