

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2011.00601

中国汉族原发性高血压患者线粒体 tRNA^{Met} 基因突变

李宗斌, 刘昱圻, 李彦华, 陈瑞, 王琳, 朱庆磊, 李泱, 王士雯

解放军总医院老年心血管病研究所, 北京 100853

摘要: 为探讨线粒体 tRNA^{Met} 基因突变与中国汉族人原发性高血压发生发展之间的关系, 文章收集 990 名原发性高血压患者一般资料(性别、年龄、发病年龄、体重指数、家族遗传史等)、血常规、血生化及心脏彩色超声检查结果; 采集入选者的静脉血, 分离并提取白细胞中的 DNA, PCR 扩增线粒体 tRNA^{Met}, 纯化后测序。以发生 tRNA^{Met} 突变的原发性高血压患者为指示病例, 匹配 8 例未发生突变的原发性高血压患者为对照病例, 统计分析指示病例和对照病例在血常规、血生化及心脏彩色超声检查等方面的异同。结果显示在 990 名原发性高血压患者中, 有 8 名患者发生线粒体 tRNA^{Met} 突变, 突变分布在 6 个位点, 分别为 A4401G、C4410A、U4418C、A4435G、U4454C 和 C4456U。与对照病例相比, 指示病例的平均发病时间显著提前, 这种早发现象与体重指数无关。指示病例高密度脂蛋白胆固醇的平均值明显高于对照病例; 血红蛋白平均值明显低于对照病例; 舒张末期左室内径、每搏输出量、和心脏指数平均值等明显高于对照病例, 射血分数平均值低于对照病例。在指示病例中, 有 5 名患者有高血压母系遗传史, 1 名患者具有父系遗传史, 2 名患者否认有家族遗传史。以上研究结果提示线粒体 tRNA^{Met} 突变可能会导致其结构和功能的变化, 进而通过干扰血脂代谢、血细胞的稳态以及心脏的结构与功能, 参与了原发性高血压的发生和发展。

关键词: 线粒体 tRNA^{Met}; 基因突变; 原发性高血压; 母系遗传; 中国汉族人

Mitochondrial tRNA^{Met} mutation in Chinese Han essential hypertensive individuals

LI Zong-Bin, LIU Yu-Qi, LI Yan-Hua, CHEN Rui, WANG Lin, ZHU Qing-Lei, LI Yang, WANG Shi-Wen

Institute of Geriatric Cardiology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Abstract: The objective of the present study was to explore the relationship between mitochondrial tRNA^{Met} mutation and development of essential hypertension in Chinese Han individuals. A total of 990 patients with essential hypertension were involved. The general data (sex, age, body mass index, onset age, and family history) and information on routine blood test, blood biochemical examination, and color Doppler echocardiography of these patients were collected. All subjects underwent venous blood drawing for separating white blood cells and DNA extraction. Then, mitochondrial tRNA^{Met} was amplified and sequenced after purification. The patients who carried the tRNA^{Met} mutation were taken as the indicative cases and the controls were the patients with essential hypertension who did not carry the mutation. We performed a comparative analysis on the routine blood test, blood biochemical examination, color Doppler echocardiography, and other data between

收稿日期: 2010-09-25; 修回日期: 2010-12-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30700305, 81030002), 北京市科技新星计划项目(编号: 2008A064), 军队十五科技项目(编号: 01MA104)和中国博士后基金项目(编号: 20080431356) 资助

作者简介: 李宗斌, 主治医师, 博士, 博士后, 研究方向: 细胞信号转导与心血管疾病。Tel: 010-66936762; E-mail: lizww@163.com

通讯作者: 王士雯, 主任医师, 教授, 中国工程院院士, 研究方向: 线粒体基因突变与老年心血管疾病。E-mail: w3ww2008@126.com

网络出版时间: 2011-4-19 16:05:02

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20110419.1605.009.html>

the indicative cases and control cases. Among the 990 essential hypertensive patients, there were 8 who carried the tRNA^{Met} mutation, and 6 mutation sites were confirmed, including A4401G, C4410A, U4418C, A4435G, U4454C, and C4456U. Compared with the control cases, the indicative cases developed essential hypertension at earlier ages. The average levels of high density of lipoprotein cholesterol, left ventricular end diastolic diameter, stroke volume, and cardiac index were higher in the indicative cases than in the controls. While the average levels of hemoglobin and left ventricular ejection fraction were lower in the indicative cases than in the control cases. Among the 8 indicative cases, 5 had maternally inherited hypertension; one had paternally inherited hypertension; and two denied any family history of hypertension. These results indicated that the mitochondrial tRNA^{Met} mutations might induce the changes in structure and function, which was involved in the progress of the essential hypertension by disturbing the blood metabolism, the steady-state of the blood cells, and the cardiac structure and function.

Keywords: mitochondrial tRNA^{Met}; gene mutation; essential hypertension; maternally inheritance; Chinese Han individuals

线粒体是真核细胞内重要的细胞器,它既是能量生成的场所,又参与脂肪酸及某些蛋白质的合成。人线粒体基因编码呼吸链复合体 13 种多肽亚单位,它的突变与某些疾病的发生、发展密切相关。自 1998 年第一个疾病相关的线粒体基因突变被报道,迄今已发现约 200 个线粒体基因突变与疾病相关,其中绝大多数位于 tRNA 基因上^[1]。线粒体 tRNA 突变后,其氨基酰化特性和氨基酰-tRNA 的稳态水平、tRNA 合成、结构、稳定性以及与翻译机器成分的相互作用都可能发生改变^[2~4]。尽管 tRNA 基因只占整个线粒体基因组的 10%,但这些基因却一直是研究线粒体基因突变与疾病发生关系的热点^[5,6]。

线粒体基因突变与原发性高血压发病相关性的研究是目前原发性高血压发病机制研究的新方向。Schwartz 等^[7]检测了 20 例美国人原发性高血压患者线粒体基因的突变,共发现了 297 个位点的改变,其中包括 15 个 tRNA 的突变。Fuentes 等^[8]报道子代高血压与母亲高血压病有显著的相关性,并进一步指出 mtDNA 突变与血压升高有关。新近 Framingham 心脏研究小组发现 35.2 % 的高血压家系受到线粒体遗传的影响,其中线粒体遗传对收缩压的影响约为 5%,对舒张压的影响约为 4%^[9]。Wilson 等^[10]报道了一个代谢缺陷综合征大家系,该家系母系成员共有 53 人,其中 30 人患有高血压,显著高于非母系成员。线粒体基因突变分析发现在母系成员线粒体 tRNA^{Ile} 的进化保守区发生了点突变,该突变可能是导致家系中原发性高血压发生的主要原因。Watson 等^[11]在高血压肾病晚期患者观察到 mtDNA 某些位点变异频率高于血压正常人群。我们课题组对中国

汉族人原发性高血压患者与正常血压人群的线粒体基因突变情况做了对比研究,发现中国汉族人原发性高血压患者线粒体基因突变的变异频率和密度高于正常血压人群,原发性高血压患者中约 80% 的错义突变位点位于动物进化过程中所要求的基因进化保守区,以 tRNA 基因位点的突变最为常见^[12]。

以上研究提示 mtDNA 突变可能在原发性高血压发病机制中发挥重要作用,但 mtDNA 突变能否作为原发性高血压的遗传学标志?突变对原发性高血压的预后是否具有预测作用?突变对高血压病靶器官损伤是否有影响?迄今为止相关问题尚无明确答案。我们采用基因测序的方法,对原发性高血压患者线粒体 tRNA^{Met} 的突变情况进行筛选,并对发生突变的患者的临床特征进行分析,以期全面评估线粒体 tRNA^{Met} 变化与原发性高血压的关系,探讨原发性高血压病患者母系遗传的遗传标志和临床特点。

1 材料和方法

1.1 研究对象

原发性高血压患者的入选标准严格按照 1999 年 WHO/ISH 指南确定的标准: (1) 有明确原发性高血压病史并且已服用抗高血压药物治疗者; (2) 未服用抗高血压药物治疗,收缩压 140 mmHg 和/或舒张压 90 mmHg。共收集原发性高血压患者 990 例。研究所入选的所有参与者均签署知情同意书。排除继发性高血压,排除糖尿病、造血系统疾病,排除心肌梗死、心力衰竭、肥厚型心肌病、扩张型心肌病、瓣膜病以及先天性心脏病,排除持续性房颤、完全

性房室传导阻滞等心律失常,排除神经系统异常、慢性阻塞性肺病、肾功能不全及肝功能不全,排除甲状腺功能亢进或低下、恶性肿瘤或自身免疫性疾病。

以上述人群中发生 tRNA^{Met} 突变的原发性高血压患者为指示病例(以下简称“指示病例”),其中匹配 8 例作为对照(以下简称“对照病例”)。配比条件为:(1)和指示病例同性别、年龄相差小于 5 岁;(2)和指示病例同处一地,且无血缘关系;(3)和指示病例服用同类降压药物,降压药物治疗时间前后相差不超过 1 年,血压控制水平上下相差不超过 10/5 mmHg。每一个指示病例按照对比条件选择一个对照病例。

1.2 方法

1.2.1 生理指标测定

采用自行设计的调查表,对入选人员逐项进行询问和测量并认真填写,并整理归档。调查内容:(1)一般情况包括姓名、性别、出生年月、心率、身高、体重,计算体重指数(BMI=体重/身高², Kg/m²);(2)既往疾病史及原发性高血压病家族史;(3)辅助检查:包括空腹血糖、血脂、肾功能(BUN, CR);血电解质;血常规;心脏超声等。左室重量指数(LVMI)的计算公式为: LVMI = LVM/BSA, 其中 LVM 为左室重量,BSA 为体表面积。根据 Devereux 校正公式^[15]计算左室重量,所采用的公式是 $LVM=0.8 \times 1.04 \times [(LVDd+IVST+LVPWT)^3-LVDd^3]+0.6$, 其中 LVDd 为左室舒张末内径,IVST 为室间隔厚度,LVPWT 为左室后壁厚度。BSA = 0.0061×身高(cm)+0.0128×体重(kg)-0.1529。心排血量(CO)=每搏输出量×心率;心脏指数(CI)=心排血量/体表面积。

1.2.2 线粒体 tRNA^{Met} 突变的检测

按常规方法提取线粒体 DNA,设计线粒体 DNA 特异性的引物,引物序列为:上游引物 5'-TG GCTCCTTTAACCTCTCCA-3';下游引物 5'-AAGG ATTAT GGATGCGGTTG-3'。以提取的 DNA 为模板,进行 PCR 扩增得到目的片段。总反应体积为 25 μL,包括: 2×PCR master mix 10 μL, 20 μmol/L 的上、下游引物各 0.3 μL,剩余体积由 cDNA 和水补足。反应条件: 94 30 s, 60 30 s, 72 45 s;最后于 72 延伸 10 min,PCR 产物于 1.5% 琼脂糖凝胶中电泳检测。将 PCR 产物用 QIAEXII 纯化试剂盒进行纯化,

然后用 Big Dye Terminator Cycle 测序反应试剂盒处理,ABI3700 DNA 自动测序仪直接测序分析。DNA 测序结果用 Blast 进行同源性比较。对发现突变的 PCR 产物重复测序 3 次,以排除实验误差。

1.2.3 统计学处理

用 SPSS10.0 进行统计学分析,计量均数±标准差表示,组间计量资料采用 *t* 检验。*P*<0.05 为有显著性差异。

2 结果与分析

2.1 原发性高血压患者线粒体 tRNA^{Met} 突变发生的基本情况

通过对 990 名原发性高血压患者线粒体 DNA 进行突变分析,共有 8 名患者在 6 个位点发生 tRNA^{Met} 突变,分别为 A4401G、C4410A、U4418C、A4435G、U4454C 和 C4456U。除 A4435G 突变既往报道与 Lerber 遗传性视神经病的发生有关外,其余均为新发现的突变。本研究发现的 A4435G 突变为 79 岁男性,患者于 40 岁时出现高血压,血压最高为 180/100 mmHg,口服尼福达、依那普利等抗高血压药物治疗后,血压稳定在 135/85 mmHg。实验室检查发现总胆固醇、LDL 胆固醇、甘油三酯、肌酐、尿素氮均高于正常范围。心脏超声检查显示左室重量指数为 146.63、室间隔厚度为 14 mm、左室后壁厚度为 11 mm,提示患者左心室肥厚。

2.2 指示病例和对照病例的一般特征

病史回顾显示 8 名发生 tRNA^{Met} 突变的指示病例和对照病例均否认长期、规律应用利尿剂、调脂药以及其他可能影响血脂、电解质、肾功、血糖、血常规等药物。我们对指示病例和对照病例的一般资料进行了统计分析,结果如表 1 所示。

表 1 指示病例和对照病例一般资料比较

	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	发病年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)
有突变组	8	5/3	60.8±14.4	40.4±8.3	26.4±3.2
无突变组	8	5/3	60.8±14.8	47.6±8.8	25.9±2.5
<i>P</i> 值			0.49	0.028*	0.37

BMI 代表体重指数(Body mass index, BMI), * 代表 *P* < 0.05。

从表 1 可以看出,在指示病例中,有 5 名男和 3 名女性,男女比例为 5:3。指示病例平均发病年龄明显低于对照病例($P<0.05$),两者在 BMI 方面的比较无统计学差异。

2.3 指示病例与对照病例血生化的比较

对指示病例和对照病例的血生化资料进行了统计分析,结果如表 2 所示,指示病例高密度脂蛋白胆固醇(HDL)的平均值明显高于对照病例。两组病例在血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肌酐、尿素氮及电解质等方面的比较没有统计学差异。

表 2 指示病例和对照病例生化比较

	有突变组	无突变组	<i>P</i> 值
TG (mmol/L)	3.03±2.62	1.23±0.23	0.06
CHO (mmol/L)	5.37±1.29	4.78±0.51	0.22
HDL (mmol/L)	1.24±0.16	0.99±0.20	0.02*
LDL (mmol/L)	2.89±0.72	3.14±0.60	0.22
血糖 (mmol/L)	4.78±0.68	5.32±0.75	0.18
BUN (mmol/L)	5.71±2.22	4.76±1.22	0.20
Cr (mmol/L)	77.22±37.85	76.15±17.21	0.48
血钾(mmol/L)	4.41±0.38	4.56±0.46	0.23
血钠(mmol/L)	139.9±2.4	141.7±1.7	0.09
血镁(mmol/L)	0.85±0.05	0.92±0.13	0.10

注: TG 代表甘油三酯(Triglyceride, TG); CHO 代表总胆固醇(Cholesterol, CHO); HDL 代表高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein, HDL); LDL 代表低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein, LDL); BUN 代表尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN); Cr 代表肌酐(Creatinine, Cr)。* 代表 $P<0.05$ 。

2.4 指示病例与对照病例血常规的比较

对指示病例和对照病例的血常规资料进行了统计分析,结果如表 3 所示。指示病例血红蛋白(HB)平均值明显低于对照病例($P<0.05$),而两组患者在白细胞、红细胞和血小板方面的比较没有统计学差异。

表 3 指示病例和对照病例血常规比较

	有突变组	无突变组	<i>P</i> 值
WBC ($\times 10^9/L$)	5.45±1.43	5.33±1.39	0.44
RBC ($\times 10^9/L$)	5.07±1.16	4.78±0.57	0.27
HB (g/dL)	131.1±14.5	147.0±14.2	0.048*
PLT($\times 10^9/L$)	232.8±82.0	219.0±42.9	0.37

注: WBC 代表白细胞(White blood cell, WBC); RBC 代表红细胞(Red blood cell, RBC); HB 代表血红蛋白(Hemoglobin, HB); PLT 代表血小板(Platelet, PLT)。*代表 $P<0.05$ 。

2.5 指示病例与对照病例心脏超声的比较

对指示病例和对照病例的心脏超声资料进行了统计分析,结果如表 4 所示,指示病例的舒张末期左室内径(LVIDd)、收缩末期左室内径(LVIDs)、每搏输出量(SV)、心输出量(CO)和心脏指数(CI)平均值明显高于对照病例($P<0.05$);指示病例射血分数平均值低于对照病例($P<0.05$)。两组病例在室间隔厚度(IVSD)、左室重量指数、舒张末期左室后壁厚度、左房等其他方面的比较没有统计学差异。

表 4 指示病例和对照病例心脏超声比较

	有突变组	无突变组	<i>P</i> 值
LVMI (g/m^2)	103.6±24.9	86.3±19.1	0.09
IVSD (mm)	11.0±1.7	11.7±1.5	0.22
LVPWD (mm)	10.0±1.2	10.1±2.2	1.68
LVIDd (mm)	48.1±3.8	42.4±6.4	0.045*
LVIDs (mm)	33.8±4.4	27.4±4.6	0.011*
LA (mm)	33.1±4.9	35.0±6.5	0.27
SV (ml/beat)	68.3±5.4	60.3±10.6	0.037*
EF (%)	59.8±8.4	67.6±6.9	0.027*
CO (L/min)	4.9±0.5	4.2±0.7	0.04*
CI (L/min/ m^2)	2.78±0.35	2.28±0.21	0.014*

注: LVMI 代表左室重量指数(Left ventricular mass index, LVMI); IVSD 代表室间隔厚度(Interventricular septal thickness in diastole, IVSD); LVPWD 代表舒张末期左室后壁厚度(Left ventricular posterior wall thickness in diastole, LVPWD); LVIDd 代表舒张末期左室内径(Left ventricular internal dimension in diastole, LVIDd); LVIDs 代表收缩末期左室内径(Left ventricular internal dimension in systole, LVIDs); LA 代表左房(Left atrium, LA); SV 代表每搏输出量(Stroke volume, SV); EF 代表射血分数(Ejection fraction, EF); CO 代表心输出量(Cardiac output, CO); CI 代表心脏指数(Cardiac index, CI)。*代表 $P<0.05$ 。

2.6 发生 tRNA^{Met}突变的原发性高血压患者指示病例家系调查

通过病史回顾,我们发现在指示病例中,有 5 名患者有高血压母系遗传史,有 1 名患者具有父系遗传史,2 名患者否认有家族遗传史。

图 1 为发生 tRNA^{Met}突变的一名原发性高血压患者的系谱图。该家系先证者为 58 岁女性,40 岁时始发现患有原发性高血压,血压最高达 150/100 mmHg,经伢福达、阿替洛尔等等抗高血压治疗后血压稳定在 120/80 mmHg。母亲及 1 个妹妹为高血压患者。患者除血压高之外,血糖、血脂、血常规、血生化

及心脏超声检查等均未发现异常, 其他生理学参数也均在正常范围之内。通过测序发现, 该患者存在 U4454C 突变。从系谱图中可以看出, 该患者的发病情况符合母系遗传的特点。

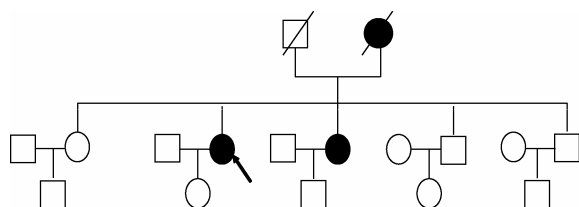


图1 tRNA^{Met} U4454C 患者的系谱图(箭头所指为先证者)

3 讨论

本研究通过直接测序的方法在 tRNA^{Met} 上共发现了 8 个位点的突变。与未发生 tRNA 突变的原发性高血压患者相比, 发生 tRNA 突变的原发性高血压患者的共同特征是高血压的发病时间明显提前, 表明携带 tRNA 突变的患者更易于发生高血压。

既往研究表明体重指数与原发性高血压的早发现象相关, 因此我们对比分析了有、无线粒体 tRNA^{Met} 突变的原发性高血压 BMI 是否存在差异, 结果表明两组患者体重指数不存在统计学差异, 表明该研究中出现的原发性高血压早发现象与体重指数可能无关。

既往研究已经证实血糖、血脂、肌酐、尿素氮等生化指标的异常与原发性高血压的发生和发展密切相关。这些因素异常既可以是原发性高血压发生的诱发因素, 而随着原发性高血压的进展, 又会导致血糖、血脂、肌酐、尿素氮等生化指标的进一步恶化, 进而导致原发性高血压靶器官损伤的加重。为明确线粒体 tRNA 是否会影响血糖、血脂、肌酐、尿素氮等生化指标, 我们又对发生和没发生 tRNA 突变的相关生化指标进行了对比分析。结果显示发生 tRNA^{Met} 突变的原发性高血压患者高密度脂蛋白胆固醇明显高于无突变组患者。表明 tRNA^{Met} 突变可能会影响原发性高血压患者胆固醇的代谢, 其可能机制尚不清楚, 需要进一步的研究。

国内外研究发现, 血细胞的变化与原发性高血压的发生和发展密切相关。本实验结果表明, 发生 tRNA^{Met} 突变的原发性高血压患者血红蛋白明显低

于无突变组。红细胞是机体血液循环系统中最多的有形成分, 具有携带氧气、清除自由基、维持电解质平衡等诸多功能。红细胞数量和血红蛋白浓度的减少将会导致血液中氧含量的减少, 可能会促进原发性高血压的发生和发展。

通过对心脏超声结果的分析, 发生 tRNA^{Met} 突变的舒张末期左室内径、收缩末期左室内径、每搏输出量、心输出量和心脏指数等均明显高于无突变组, 射血分数则低于无突变组。这说明 tRNA^{Met} 的结构的变化可以导致其功能的异常, 进而影响心脏的结构和功能。

我们还对发生 tRNA^{Met} 突变的原发性高血压患者家族遗传史进行了调查, 并对部分患者的家系遗传情况做了系谱图分析。结果发现, 多数发生 tRNA 突变的患者具有母系遗传史, 并且符合线粒体遗传的特点。

综上所述, 本研究表明线粒体 tRNA^{Met} 突变可能会导致其结构和功能的变化, 进而通过干扰脂质代谢、血细胞的稳态以及心脏的结构与功能, 参与了原发性高血压的发生和发展。临床上部分原发性高血压患者出现明显的母系遗传的特点, 可能与线粒体 tRNA^{Met} 突变有关。

参考文献(References):

- [1] Dominiczak AF, Negrin DC, Clark JS, Brosnan MJ, McBride MW, Alexander MY. Genes and hypertension: from gene mapping in experimental models to vascular gene transfer strategies. *Hypertension*, 2000, 35(1): 164–172.
- [2] Gharavi AG, Phillips RA, Finegood DT, Lipkowitz MS. Glycogen synthase polymorphism, insulin resistance and hypertension. *Blood Pressure*, 1996, 5(2): 86–90.
- [3] Yang WJ, Huang JF, Ge DL, Yao CL, Duan XF, Shen Y, Qiang BQ, Gu DF. Lipoprotein lipase gene is in linkage with blood pressure phenotypes in Chinese pedigrees. *Human Genetics*, 2004, 115(1): 8–12.
- [4] Motone M, Katsuya T, Ishikawa K, Iwashima Y, Sugimoto K, Yamamoto K, Fu Y, Matsuo A, Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T. Association between hepatocyte growth factor gene polymorphism and essential hypertension. *Hypertens Res*, 2004, 27(4): 247–251.
- [5] Zhao WY, Wang LY, Lu XF, Yang W, Huang JF, Chen SF, Gu DF. A coding polymorphism of the kallikrein 1 gene is associated with essential hypertension: a tagging SNP-based association study in a Chinese Han population. *J*

- Hypertens*, 2007, 25(9): 1821–1827.
- [6] Geller DS. A mineralocorticoid receptor mutation causing human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2001, 10(5): 661–665.
- [7] Schwartz F, Duka A, Sun FZ, Cui J, Manolis A, Gavras H. Mitochondrial genome mutations in hypertensive individuals. *Am J Hypertens*, 2004, 17(7): 629–635.
- [8] Fuentes RM, Notkola IL, Shemeikka S, Tuomilehto J, Nissinen A. Familial aggregation of blood pressure: a population-based family study in eastern Finland. *J Hum Hypertens*, 2000, 14(7): 441–445.
- [9] Yang Q, Kim SK, Sun FZ, Cui J, Larson MG, Vasan RS, Levy D, Schwartz F. Maternal influence on blood pressure suggests involvement of mitochondrial DNA in the pathogenesis of hypertension: The framingham heart study. *J Hypertens*, 2007, 25(10): 2067–2073.
- [10] Wilson FH, Hariri A, Farhi A, Zhao HY, Petersen KF, Toka HR, Nelson-Williams C, Raja KM, Kashgarian M, Shulman GI, Scheinman SJ, Lifton RP. A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA. *Science*, 2004, 306(5699): 1190–1194.
- [11] Watson B Jr, Khan MA, Desmond RA, Bergman S. Mitochondrial DNA mutations in black Americans with hypertension-associated end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(3): 529–536.
- [12] Li ZB, Liu YQ, Yang L, Wang SW, Guan MX. Maternally inherited hypertension is associated with the mitochondrial tRNA^{lle} A4295G mutation in a Chinese family. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 367(4): 906–911.
- [13] Liu YQ, Li RH, Li ZB, Wang XJ, Yang L, Wang SW, Guan MX. Mitochondrial transfer RNA^{Met} 4435A>G mutation is associated with maternally inherited hypertension in a Chinese pedigree. *Hypertension*, 2009, 53(6): 1083–1090.
- [14] 刘玲玲, 谭端军, 徐斌, 薛桥, 王士雯. 原发性高血压遗传机制研究: 全线粒体基因变异扫描分析. *中国临床康复*, 2004, 8(12): 2271–2274.
- [15] Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 1986, 57(6): 450–458.

• 综合信息 •

肿瘤表遗传学(疾病与生命科学前沿丛书)

著译者 薛开先
ISBN 978-7-03-030318-9/Q·2646
定价 ¥ 98.00
开本 16 开
装帧 平装
营销分类 生物科学
出版时间 2011 年 3 月

内容简介

本书是 2004 年出版的《肿瘤遗传学》的姊妹篇, 是国内首部肿瘤表遗传学(表观遗传学)专著。编著者多为这一领域的资深学者和活跃在研究一线的中青年专家。本书较为系统、及时地反映了该学科的研究成果, 并具有较强的实用性和可读性, 理论与实践并重。在第一章中阐述表遗传学发展简史, 其后各章分别介绍表遗传学机制——DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和小 RNA, 以及基因组印记、表基因组学等; 还分别介绍了肿瘤细胞分子生物学基础, 以及表遗传学与医学、肿瘤免疫表遗传学调节等的研究进展; 较详细地介绍了国人常见恶性肿瘤如肺癌、乳腺癌、大肠癌、肝癌、胃癌和白血病等的表遗传学改变及其在肿瘤预防和诊疗研究中的应用, 以及致癌剂分类和致癌机制的表遗传学新观点; 并在作者研究经验基础上介绍了常用表遗传学实验技术, 有很强的可操作性。

读者对象: 本书可供医药卫生、遗传学、分子生物学和环境科学等专业的教师、研究生、本科生以及相关学科的科研人员参考。

欢迎各界人士邮购科学出版社各类图书
联系人: 科学出版社科学销售中心 周文宇
电话: 010-64031535
Email: zhouwenyu@mail.sciencep.com
网上订购: <http://shop.sciencepress.cn>