

- 医药指南, 2013, 11(33): 160-161
- 6 沈铿, 马丁. 妇产科学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 412
- 7 师玉兰, 周东霞, 汪源源. 疤痕子宫终止妊娠时机及方式的选择[J]. 中外医疗, 2011, 30(1): 93
- 8 朱晓明. 807例高危人工流产高危因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(8): 1189-1190
- 9 赵慧敏. 米非司酮和苯甲酸雌二醇等药在稽留流产治疗中的价值[J]. 医药论坛杂志, 2012, 33(6): 90-91
- 10 Holt R, Timmons BC, Akgul Y, et al. The molecular mechanisms of cervical ripening differ between term and preterm birth[J]. Contraception, 2011, 83(5): 410-417
- 11 陈琴芳, 李大鹏, 杨蕾蕾. 国产米索前列醇两种不同给药途径在体内血药浓度变化研究[J]. 山东临床医药研究, 2014, 36(11): 486-489
- 12 钱金凤, 黄紫蓉. 米非司酮配伍米索前列醇终止瘢痕子宫中期妊娠的临床研究[J]. 国际生殖健康, 2014, 33(2): 92-94
- 13 刘东霞, 刘瑛, 杨勇. 影响早孕药物流产失败的相关因素分析[J]. 河北医药, 2011, 33(2): 214-215
- 14 中华医学会计划生育学分会. 米非司酮配伍米索前列醇终止8~16周妊娠的应用指南[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(5): 321-322
- 15 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 3084
- 16 黄万里. 终止瘢痕子宫内早孕246例临床观察[J]. 医学信息, 2015, 28(40): 226-227
- (收稿日期: 2016-09-03)
- (修回日期: 2016-09-27)

同型半胱氨酸水平与脑梗死患者 MTHFR 基因 C677T 多态性之间的相关性研究

王国保 沈群弟 吕丹萍

摘要 目的 探讨研究同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平与脑梗死患者亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 C677T 的多态性之间的相关性。方法 选择2012年2月~2015年8月期间在笔者医院住院就诊的450例脑梗死患者作为研究组, 其中糖尿病患者181例, 非糖尿病患者269例, 另外选择285例笔者医院门诊部健康的体检人员作为对照组, 分别采用焦磷酸测序的方法检测分析 MTHFR 基因 C677T 的多态性, 并分析各基因型与 Hcy 水平之间的相关性。结果 脑梗死组与健康对照组的 MTHFR 基因型分布之间的差异具有统计学意义($P < 0.05$), 脑梗死组 T 基因的频率明显比对照组高, 差异有统计学意义($\chi^2 = 13.67, P = 0.00$)。脑梗死组患者的 Hcy 浓度明显高于健康对照组, 差异有统计学意义($t = 12.71, P = 0.00$)。脑梗死组患者各 MTHFR 基因型患者的 Hcy 水平之间比较, 差异有统计学意义($F = 17.68, P = 0.00$)。非糖尿病脑梗死患者的 Hcy 水平明显高于糖尿病脑梗死患者, 差异有统计学意义($t = 2.97, P = 0.00$), 非糖尿病组 TT 型的 Hcy 浓度明显高于糖尿病组, CC 型的 Hcy 浓度明显低于糖尿病组, 差异均有统计学意义($t = 5.67, 2.18; P = 0.00, 0.03$)。糖尿病性脑梗死患者和非糖尿病脑梗死患者中, MTHFR 基因为 TT 型的 Hcy 水平明显高于 CC 型和 CT 型, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 而 CC 型和 CT 型的 Hcy 水平之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 脑梗死患者比健康人的 MTHFR 基因 C677T 的 T 等位基因频率高, 且脑梗死患者的 MTHFR 基因 C677T 为 TT 基因型时血清中 Hcy 的水平更高, 由此判断 TT 基因型可能是脑梗死发生的危险因素。

关键词 同型半胱氨酸 脑梗死 亚甲基四氢叶酸还原酶 基因多态性 糖尿病

中图分类号 R446 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.05.038

Correlation between Homocysteine Levels and MTHFR C677T Gene Polymorphism of Cerebral Infarction. Wang Guobao, Shen Qundi, Lü Danping. Shaoxing 7th People's Hospital, Zhejiang 312000, China

Abstract Objective To study the correlation between homocysteine levels and MTHFR C677T gene polymorphism of cerebral infarction. **Methods** Four hundred and fifty patients with cerebral infarction in our hospital were selected as the study group from February 2012 to August 2015, including 181 diabetes patients and 269 non-diabetic patients. Also 285 cases of physical examination healthy people in the outpatient department were selected as the control group. The MTHFR C677T polymorphism and the correlation between genotype and Hcy levels were analyzed by pyrosequencing. **Results** The difference of distributions of MTHFR genotype between the study

group and the control group was statistically significant ($P < 0.05$). The frequency of the T gene in the study group was significantly higher than the control group, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 13.67, P = 0.00$). The Hcy concentrations of the study group was significantly higher than the control group, and the difference was statistically significant ($t = 12.71, P = 0.00$). The Hcy levels of different MTHFR genotype in the cerebral infarction patients were statistically significant ($F = 17.68, P = 0.00$). Hcy levels in non-diabetic patients with cerebral infarction was significantly higher than in diabetic patients with cerebral infarction, and the difference was statistically significant ($t = 2.97, P = 0.00$). Hcy concentrations of TT genotype of non-diabetic group was significantly higher than the TT genotype of the diabetic group, CC type Hcy concentration significantly lower than the diabetic group, and the differences were statistically significant ($t = 5.67, 2.18; P = 0.00, 0.03$). In cerebral infarction patients both with non-diabetic and diabetic, the Hcy levels of MTHFR gene TT genotype were significantly higher than those of CC and CT genotype, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$), and the differences of Hcy levels between the genotype of CT and CC was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The T allele frequency of MTHFR C677T in the cerebral infarction patients is much higher than healthy people. MTHFR TT genotype is related to serum Hcy levels. Maybe it is a risk factor for cerebral infarction.

Key words Homocysteine; Cerebral infarction; Methylenetetrahydrofolate reductase; Gene polymorphism; Diabetes

脑梗死 (cerebral infarction, CI) 发病机制较为复杂, 主要是由于遗传因素和环境共同决定的, 因此确定其易感因子并采取针对性的防治措施成为脑梗死防治的方向之一^[1]。同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 与脑血管疾病的发生和发展息息相关, 研究显示 Hcy 是脑梗死的独立危险因素之一^[2]。亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 是参与 Hcy 代谢的关键酶之一, 主要作用是催化亚甲基四氢叶酸使其还原成甲基四氢叶酸, 然后甲基四氢叶酸将甲基转移给 Hcy 后使其生产蛋氨酸^[3]。研究显示 MTHFR 基因 C677T 突变后 MTHFR 活性和耐热性明显下降, 如 TT 纯合型突变后酶活性下降 70%, 杂合突变 CT 型酶活性下降 35%, MTHFR 酶活性的下降导致血清也算水平异常后进而导致高同型半胱氨酸血症的产生^[4]。本研究探讨 Hcy 水平与脑梗死患者 MTHFR 基因 C677T 的多态性之间的相关性, 同时分析糖尿病脑梗死患者和非糖尿病脑梗死患者 MTHFR 基因 C677T 多态性与 Hcy 水平之间的相关性, 具体研究报道如下。

对象与方法

1. 一般资料: 选择 2012 年 2 月 ~ 2015 年 8 月期间在笔者医院住院就诊的 450 例脑梗死患者作为研究对象, 其中糖尿病患者 181 例, 非糖尿病患者 269 例, 男性 231 例, 女性 219 例, 患者年龄 30 ~ 83 岁, 平均年龄 55.85 ± 7.98 岁。脑梗死患者的诊断均符合全国第四届脑血管会议 (1995 年) 修订的脑梗死的诊断标准, 且所有患者的诊断均有头颅 CT、MRI 影像学证据以及临床检查资料 (包括病史、体征) 等^[5]。糖尿病患者的诊断标准参考 2014 年 ADA 糖尿病诊断指南^[6]。所有脑梗死患者或者其监护人均与本研究

组签署了知情同意书。另外选择 285 例笔者医院门诊部健康的体检人员作为对照组, 男性 152 例, 女性 133 例, 年龄 28 ~ 81 岁, 平均年龄 54.73 ± 9.12 岁。对照组选择时排除以下几类患者: ①有心脏病的患者, 如冠心病; ②糖尿病患者; ③脑梗死患者或者有脑梗死史; ④静脉血栓的患者。所有纳入本研究的健康对照组人员均签署了知情同意书。两组患者的年龄、性别等一般资料之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究获得了笔者医院医学伦理委员会的批准。

2. 仪器和试剂: C1000 Touch PCR 仪 (美国 Bio-Rad 公司); 低温离心机 (美国 Thermo 公司); Q24 焦磷酸测序仪 (德国 Qiagen 公司); Nanodrop1000 分光光度计 (美国 Thermo Fisher 公司); Labculture A2 生物安全柜 (德国 Esco 公司)。Hcy 测定试剂盒 (浙江爱康生物公司, 批号: 20150914); DNA 抽提试剂盒 (QIAamp DNA MINI KIT, 德国 Qiagen 公司, 产品号 51304)。

3. 采集标本: 所有患者均于清晨采集空腹肘静脉血 5ml, 然后分装两管, 每管 2.5ml, 一管加入乙二胺四乙酸二钾 (EDTA) 抗凝, 另一管不加抗凝剂, 待其凝固后 3800r/min 离心 20min 后取血清, -20°C 保存。

4. 血清中 Hcy 水平的检测: 严格按照 Hcy 测定试剂盒的说明书的步骤进行。

5. MTHFR 基因多态性检测: 第 1 步, gDNA 的抽提。使用 DNA 抽提试剂盒抽取血液 gDNA, 然后使用 Nanodrop1000 分光光度计进行微定量。第 2 步, 引物设计。参考文献 [7] 设计 MTHFR 的引物, 上游引物的序列为: $5' - \text{GAGGCTGACCTGAAGCACTTGA} - 3'$,

使用 Biotin 标记;下游引物序列为:5' - ATGCCTTCA-CAAAGCGGAAGA - 3';测序的引物为:5' - CGTGATGATGAAATCG - 3',引物有上海英潍捷基贸易有限公司合成。第 3 步,PCR 扩增。反应体系为上下游引物各 1μl,2 × master mix 25μl,gDNA 模板 2μl,ddH₂O 21μl,总反应体系 50μl。PCR 反应条件设置为:95℃,5min;(94℃,30s;60℃,30s;72℃,30s) × 35 个循环;72℃,10min。第 4 步,焦磷酸测序。取第 3 步 PCR 产物 25μl,加入亲和磁珠和结合缓冲液后震荡 15min,使带有亲和素标记的 PCR 产物与磁珠结合,真空泵吸附结合液后使用 70% 的乙醇、变性液以及清洗液分别洗涤处理。洗脱后的产物加入测序引物后 80℃ 变性 2min 后上机测序并分析测序结果。

6. 统计学方法:本研究中采用 SPSS 20.0 统计分析软件进行。计量资料的表示方法为均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$),统计学分析采用 *t* 检验,不同基因型组内比较分析采用方差分析,计数资料的统计学分析采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。不同组

患者 MTHFR 基因 C667T 多态性分析进行 *Hardy - Weinberg* 平衡检验,以 $P > 0.05$ 表示该样本基因型频率符合遗传平衡法则。

结 果

1. 脑梗死组 and 对照组 MTHFR 基因分型结果:250 例脑梗死患者中糖尿病患者有 181 例,非糖尿病患者 269 例。糖尿病脑梗死组患者的 MTHFR 基因型 TT 基因型的比例为 37.02%,T 等位基因的频率为 62.71%,组内各基因型行 *Hardy - Weinberg* 平衡检验结果显示 $P > 0.05$;非糖尿病脑梗死组患者的 MTHFR 基因型 TT 基因型的比例为 36.06%,T 等位基因的频率为 57.43%,组内各基因型行 *Hardy - Weinberg* 平衡检验结果显示 $P > 0.05$;对照组的 MTHFR 基因型 TT 基因型的比例为 22.11%,T 等位基因的频率为 46.84%,组内各基因型行 *Hardy - Weinberg* 平衡检验结果显示 $P > 0.05$ 。组间比较,各基因型以及 T 等位基因之间的差异均有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。各基因型测序图谱见图 1。

表 1 脑梗死组与对照组 MTHFR 基因分型结果比较

组别	TT 型[n(%)]	CC 型[n(%)]	CT 型[n(%)]	T 的频率(%)	C 的频率(%)
糖尿病组(n = 181)	67(37.02)	21(11.60)	93(51.38)	62.71	37.29
非糖尿病组(n = 269)	97(36.06)	57(21.19)	115(42.75)	57.43	42.57
对照组(n = 285)	63(22.11)	81(28.42)	141(49.47)	46.84	53.16
χ^2	16.85	18.53	7.51	13.67	
P	0.00	0.00	0.02	0.00	
OR	3.145	4.135	2.876	1.975	
95% CI	1.582 ~ 5.653	1.785 ~ 6.214	1.679 ~ 4.375	1.344 ~ 2.784	

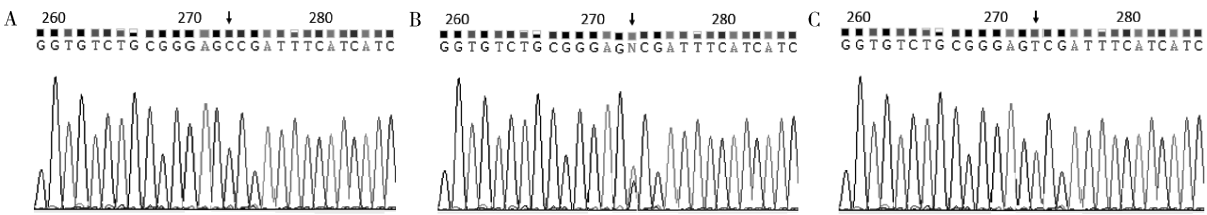


图 1 MTHFR 基因的 C > T 突变测序图谱

A. CC 纯合基因型;B. CT 杂合基因型;C. TT 纯合基因型

2. 各 MTHFR 基因分型与 Hcy 浓度的相关性:研究显示,脑梗死组患者的 Hcy 浓度明显高于健康对照组,差异有统计学意义($t = 12.71, P = 0.00$),且各 MTHFR 基因分型下 Hcy 浓度明显高于所对应基因型健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。另外,脑梗死组患者各 MTHFR 基因型患者的 Hcy 水平之

间差异有统计学意义($F = 17.68, P = 0.00$),其中 TT 基因型患者的 Hcy 水平明显高于 CC 型和 CT 型,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 CC 型和 CT 型两种基因型患者的 Hcy 水平之间的差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

表 2 各 MTHFR 基因分型患者的 Hcy 浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy 浓度 ($\mu\text{mol/L}$)	各基因型的 Hcy 浓度($\mu\text{mol/L}$)		
			TT 型	CC 型	CT 型
研究组	450	18.46 $\pm$ 5.65	21.77 $\pm$ 9.85	14.42 $\pm$ 7.99	14.67 $\pm$ 8.54
对照组	285	13.53 $\pm$ 4.76	16.58 $\pm$ 5.24	11.25 $\pm$ 4.65	13.58 $\pm$ 4.31
t		12.71	9.29	6.79	2.29
P		0.00	0.00	0.00	0.02

3. 糖尿病脑梗死组和非糖尿病脑梗死组各 MTHFR 基因型的 Hcy 浓度比较分析:脑梗死患者中,非糖尿病组的 Hcy 水平明显高于糖尿病组,差异有统计学意义($t = 2.97, P = 0.00$),非糖尿病组 TT 型的 Hcy 浓度明显高于糖尿病组,CC 型的 Hcy 浓度明显低于糖尿病组,差异均有统计学意义($t = 5.67、2.18, P = 0.00、0.03$),CT 型的 Hcy 浓度糖尿病与非糖尿病组之间比较差异无统计学意义($t = 1.44,$

$P = 0.15$)。糖尿病性脑梗死患者中,TT 型的 Hcy 水平明显高于 CC 型和 CT 型,差异均有统计学意义($P < 0.05$),CC 型和 CT 型的 Hcy 水平之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);非糖尿病性脑梗死患者中,TT 型的 Hcy 水平明显高于 CC 型和 CT 型,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而 CC 型和 CT 型的 Hcy 水平之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

表 3 糖尿病脑梗死和非糖尿病脑梗死的 MTHFR 基因分型与 Hcy 浓度的相关性 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy 浓度 ($\mu\text{mol/L}$)	各基因型的 Hcy 浓度($\mu\text{mol/L}$)		
			TT 型	CC 型	CT 型
糖尿病组	181	15.76 $\pm$ 8.73	18.25 $\pm$ 9.95	15.98 $\pm$ 10.34	14.21 $\pm$ 8.05
非糖尿病组	269	18.32 $\pm$ 9.11	23.52 $\pm$ 9.47	14.01 $\pm$ 7.85	15.39 $\pm$ 8.79
t		2.97	5.67	2.18	1.44
P		0.00	0.00	0.03	0.15

讨 论

脑梗死患者的危险因素通常包括可干预因素和不可干预因素,可干预因素通常包括高血压、高脂血症、糖尿病、吸烟等,不可干预因素通常包括年龄和性别等^[8-10]。自 McCully^[11]初次提出血清中 Hcy 水平与脑梗死相关后众多研究结果显示,Hcy 与脑梗死的发生密切相关,高水平的 Hcy 是脑梗死发生的独立危险因素^[12,13]。在 Hcy 在机体内代谢过程中 MTHFR 发挥着非常关键的作用,有研究显示 MTHFR 的 C677T 基因发生点突变后 MTHFR 酶的活性明显下降,导致患者出现高同型半胱氨酸血症,而高同型半胱氨酸血症很容易导致血栓性疾病^[12]。MTHFR 基因 C677T 基因的点突变可通过多种手段检测,如 Sanger 测序、荧光探针法测序、焦磷酸测序等,综合检测效果和经济方便各方面考虑后本研究采取焦磷酸测序的方法检测,无论是准确性和敏感度均较高^[14]。

本研究结果显示脑梗死患者的 MTHFR 的 C677T 基因的 TT 型频率以及 T 等位基因的频率明显比健康人高,说明 T 等位基因以及 TT 基因型患者患脑梗死的概率明显高于其他基因型,临床上可以通过基因

检测的手段为患者提供预防的理论依据。脑梗死患者中糖尿病患者的 CC 基因型明显比非糖尿病患者低,但是 T 基因频率和 C 基因频率与脑梗死患者是否患有糖尿病无关,与相关结果并不一致,分析原因可能由于样本量相对较小,但是有研究显示大样本 Meta 分析显示糖尿病与 MTHFR 基因 C677T 多态性之间并无相关性,说明糖尿病与 MTHFR 基因 C677T 多态性之间是否存在相关性仍然具有一定的争议^[12]。

健康人机体内的 Hcy 的生成和代谢保持着动态平衡,这种平衡被打破后可引起动脉粥样硬化^[15]。本研究结果显示,脑梗死患者中 TT 基因型患者血清中 Hcy 水平明显比其他基因型高,说明 MTHFR 基因 C677T 发生 TT 型突变后导致高 Hcy 败血症的形成。在脑梗死患者中,非糖尿病患者的 TT 型患者 Hcy 水平明显高于同基因型的糖尿病患者,说明在 MTHFR 基因 TT 型的脑梗死患者中,伴发糖尿病的患者机体内 Hcy 水平相对更低,由此可知脑梗死的发生不仅与 MTHFR 基因 C677T 的多态性有关,糖尿病的发生也可能与脑梗死发生有关。分析原因可能是由于糖

尿病患者易发动脉粥样斑块,且这一斑块并不十分稳定,容易在破裂后形成微栓子,进而导致脑梗死^[16]。

综上所述,MTHFR 基因 C667T 多态性与体内的 Hcy 水平相关,且 MTHFR 基因 C667T 多态性和糖尿病均是导致脑梗死发生的危险因素。MTHFR 基因 C667T 突变的检测可以为脑梗死的预防提供依据,降低脑梗死的发生率。

参考文献

- Lee JH, Choi HC, Kim C, *et al.* Fulminant cerebral infarction of anterior and posterior cerebral circulation after ascending type of facial necrotizing fasciitis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(1): 173 – 175
- Fu HJ, Zhao LB, Xue JJ, *et al.* Elevated serum homocysteine (Hcy) levels may contribute to the pathogenesis of cerebral infarction[J]. J Mol Neurosci, 2015, 56(3): 553 – 561
- Delpont D, Schoeman R, VanDerMerwe N, *et al.* Significance of dietary folate intake, homocysteine levels and MTHFR 677 C>T genotyping in South African patients diagnosed with depression: test development for clinical application[J]. Metab Brain Dis, 2014, 29(2): 377 – 384
- Zappacosta B, Graziano M, Persichilli S, *et al.* 5,10 – Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C polymorphisms: genotype frequency and association with homocysteine and folate levels in middle – southern Italian adults[J]. Cell Biochem Function, 2014, 32(1): 1 – 4
- 中华医学会神经病学分会. 中国缺血性脑血管病血管内介入诊疗指南 2015[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 187 – 189
- Association AD. Executive summary: standards of medical care in diabetes – 2014. [J]. Diabetes Care, 2014, 28(Suppl 12): 4 – 36
- Chmurzynska A, Malinowska AM, Twardowska – Rajewska J, *et al.*

Elderly women: Homocysteine reduction by short – term folic acid supplementation resulting in increased glucose concentrations and affecting lipid metabolism (C677T MTHFR polymorphism) [J]. Nutrition, 2013, 29(6): 841 – 844

- Sasao H, Fujiwara H, Murai H, *et al.* Does motor dysfunction after cerebral infarction impede the development of angina symptoms? A comparison of coronary angiographic findings in patients with and without prior cerebral infarction. [J]. Int Heart J, 2013, 54(1): 1 – 6
 - 王年臻, 余丹. 同型半胱氨酸及其代谢酶基因多态性与缺血性脑卒中的相关性研究进展[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2016, (1): 105 – 109
 - 张萌, 郑慧, 张敏, 等. 颈动脉不稳定型斑块、血脂、血压与急性脑梗死关系的病例对照研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 15(8): 831 – 834
 - Mecully. Homocysteine theory of arteriosclerosis[J]. Atherosclerosis, 1975, 22(15): 215 – 227
 - 马亮, 刘倩, 丛笑, 等. 糖尿病与非糖尿病性脑梗死患者 MTHFR 基因多态性 C677T 与同型半胱氨酸水平相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(3): 205 – 209
 - 胡中文. 脑动脉粥样硬化性狭窄与血清同型半胱氨酸和亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性研究[D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2015
 - 贺颖, 连建华, 齐华, 等. 深静脉血栓形成患者 MTHFR/C677T 基因多态性检测[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2004, 39(1): 91 – 93
 - 常敏强, 王晓丹. 突发性耳聋患者血浆同型半胱氨酸及血液流变学指标的变化及意义[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(9): 119 – 121
 - Zhang B, Gao C, Hou Q, *et al.* The potent different risk factors for cerebral infarction in young patients with and without type 2 diabetes: Subanalysis of the Young Cerebral Infarction Study (YCIS) [J]. Atherosclerosis, 2012, 221(1): 215 – 220
- (收稿日期: 2016 – 08 – 30)
(修回日期: 2016 – 10 – 06)

(上接第 27 页)

- Ilkun O, Boudina S. Cardiac dysfunction and oxidative stress in the metabolic syndrome: an update on antioxidant therapies [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(27): 4806 – 4817
- Fauconnier J, Andersson DC, Zhang SJ, *et al.* Effects of palmitate on Ca²⁺ handling in adult control and ob/ob cardiomyocytes: impact of mitochondrial reactive oxygen species [J]. Diabetes, 2007, 56(4): 1136 – 1142
- Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms for myocardial mitochondrial dysfunction in the metabolic syndrome [J]. Clin Sci: Lond, 2008, 114(3): 195 – 210
- Neves FA, Cortez E, Bernardo AF, *et al.* Heart energy metabolism impairment in Western – diet induced obese mice [J]. J Nutr Biochem, 2014, 25(1): 50 – 57
- 张逸杰, 戴明彦, 曹权, 等. 一种不依赖呼吸机的小鼠心肌内注射技术的建立 [J]. 医学研究杂志, 2015, 45(4): 32 – 36
- Shen X, Zheng S, Metreveli NS, *et al.* Protection of cardiac mitochondria by overexpression of MnSOD reduces diabetic cardiomyopathy

[J]. Diabetes, 2006, 55(3): 798 – 805

- Domeier TL, Roberts CJ, Gibson AK, *et al.* Dantrolene suppresses spontaneous Ca²⁺ release without altering excitation – contraction coupling in cardiomyocytes of aged mice [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 307(6): H818 – 829
- 李小鹰. 肌浆网钙 ATP 酶 2a 基因转导治疗心力衰竭的研究 [J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(6): 576 – 578
- Aguer C, Mercier J, Man CY, *et al.* Intramyocellular lipid accumulation is associated with permanent relocation ex vivo and in vitro of fatty acid translocase (FAT)/CD36 in obese patients [J]. Diabetologia, 2010, 53(6): 1151 – 1163
- Liu ZW, Zhu HT, Chen KL, *et al.* Protein kinase RNA – like endoplasmic reticulum kinase (PERK) signaling pathway plays a major role in reactive oxygen species (ROS) – mediated endoplasmic reticulum stress – induced apoptosis in diabetic cardiomyopathy [J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 158

(收稿日期: 2016 – 10 – 11)

(修回日期: 2016 – 10 – 20)