

上海地区汉族人群缺血性卒中与 NADPH 氧化酶 *p22phox* 亚基基因多态性相关性研究

徐玮 傅毅 何明 倪培华 宋永建

【摘要】 目的 研究上海地区汉族人群动脉粥样硬化性缺血性卒中患者烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)氧化酶 *p22phox* 亚基-930A/G、242C/T、-675A/T 基因型和等位基因频率,探讨单核苷酸多态性与缺血性卒中的关联性。方法 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术测定 205 例缺血性卒中患者和 136 例正常对照者 NADPH 氧化酶 *p22phox* 亚基-930A/G、242C/T 和 -675A/T 基因型和等位基因频率。结果 缺血性卒中患者 NADPH 氧化酶 *p22phox* 亚基-930A/G 位点 AA 型于 268 bp 处呈现 1 条电泳条带,GG 型于 197 和 71 bp 处呈现 2 条条带,AG 型于 268、197 和 71 bp 处呈现 3 条条带;242C/T 位点 CC 型于 348 bp 处呈现 1 条电泳条带,TT 型于 188 和 160 bp 处呈现 2 条条带,CT 型于 348、188 和 160 bp 处呈现 3 条条带;-675A/T 位点 TT 型于 158 和 54 bp 处呈现 2 条电泳条带,AT 型于 212、158 和 54 bp 处呈现 3 条条带。对照组与脑缺血组受试者基因型和等位基因频率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 NADPH 氧化酶 *p22phox* 亚基-930A/G、242C/T、-675A/T 位点基因多态性与缺血性卒中的发病可能并无直接关联性。

【关键词】 脑缺血; NADPH 氧化酶; 多态现象,遗传; 上海; 汉族

Correlation between single nucleotide polymorphisms of NADPH oxidase *p22phox* gene and ischemic stroke in Shanghai Han population

XU Wei¹, FU Yi¹, HE Ming², NI Pei-hua³, SONG Yong-jian²

¹Department of Neurology, ²Department of Clinical Laboratory, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

²Department of Neurology, Luwan Branch of Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200020, China

Corresponding author: SONG Yong-jian (Email: songyongjian66@163.com)

【Abstract】 Objective This paper aims to investigate the distribution of genotypes and alleles of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase *p22phox* -930A/G, 242C/T and -675A/T, so as to evaluate the association between three single-nucleotide polymorphisms (SNPs) and risk of atherosclerotic ischemic stroke in permanent resident population of Han nationality living in Shanghai area. **Methods** The genotypes and allele frequencies of NADPH oxidase *p22phox* subunit -930A/G, 242C/T and -675A/T were detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis in 205 patients with ischemic stroke and 136 healthy controls. **Results** In patients with ischemic stroke, the results of PCR-RFLP in variant genetic loci were different. For -930A/G, one band appeared at 268 bp of genotype AA; 2 bands appeared at 197 and 71 bp of genotype GG; 3 bands appeared at 268, 197 and 71 bp of genotype AG. For 242C/T, one band appeared at 348 bp of genotype CC; 2 bands appeared at 188 and 160 bp of genotype TT; 3 bands appeared at 348, 188 and 160 bp of genotype CT. For -675A/T, 2 bands appeared at 158 and 54 bp of genotype TT; 3 bands appeared at 212, 158 and 54 bp of genotype AT. The genotypes and allele frequency of all three SNPs of NADPH oxidase *p22phox* gene had no significant difference between ischemic stroke patients and healthy controls ($P > 0.05$). **Conclusions** The

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.09.011

基金项目:上海市卢湾区科学技术委员会医疗卫生科研项目(项目编号:LKW1006)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科(徐玮、傅毅),检验系(倪培华);200020 上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院神经内科(何明,宋永建)

通讯作者:宋永建(Email:songyongjian66@163.com)

genetic polymorphism of NADPH oxidase *p22phox* gene - 930A/G, 242C/T and - 675A/T might have no association with ischemic stroke.

【Key words】 Brain ischemia; NADPH oxidase; Polymorphism, genetic; Shanghai; Han nationality

This study was supported by Medical Scientific Research Program of Science and Technology Commission of Luwan, Shanghai (No. LKW1006).

随着人口老龄化的进程,脑血管病发病率不断升高。据世界卫生组织(WHO)的统计数据显示,脑血管病发生率急剧升高,是目前公认的威胁人类健康的最重要疾病之一^[1]。我国脑血管病病死率高于心脏病和癌症,居三大死因首位。其中缺血性卒中占全部脑血管病的60%~80%^[2],鉴于其高发病率、高病残率、高病死率和高复发率且无明确有效的治疗手段,给社会和家庭造成沉重经济和精神负担。尽管大量研究显示,逾半数缺血性卒中患者存在高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症等危险因素^[3-4],但难以解释控制危险因素后仍急剧升高的发病率。普遍认为,缺血性卒中的发病机制可能是遗传易感性与多种环境因素的相互作用^[5-7],可能与某些基因多态性相关。探讨基因型在缺血性卒中易感性方面的作用可以从基因水平揭示人类不同个体间生物活性物质功能和效应存在差异的本质,同时基因多态性亦显示出遗传背景的多样性和复杂性。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶(NOX)是中粒细胞和血管系统活性氧(ROS)的主要来源,由gp91phox、p22phox、p47phox、p67phox、p40phox和Rac1/2共6种蛋白质组成,NADPH氧化酶活性增加可产生过多的活性氧,后者通过各种细胞内或细胞间信号转导通路表达氧化还原敏感基因,参与血管壁细胞的各种病理生理学过程^[8-10]。在动脉粥样硬化斑块的内膜平滑肌细胞和巨噬细胞中,可见NADPH氧化酶各种亚基的表达,干扰素- γ (IFN- γ)和转化生长因子- β (TGF- β)可使其表达水平升高^[10]。NADPH氧化酶*p22phox*亚基编码基因*CYBA*多态性参与动脉粥样硬化、高血压、冠心病、脑卒中、糖尿病等疾病的发生与发展,但关联性并不一致^[11-16]。高血压是动脉粥样硬化性缺血性卒中的危险因素,与原发高血压发病相关的NADPH氧化酶*p22phox*亚基-930A/G、242C/T和-675A/T基因多态性是否参与缺血性卒中的发病过程?鉴于此,在本研究中,我们采用聚合酶链反应-限制性片

段长度多态性(PCR-RFLP)技术探讨上海地区长住汉族人群NADPH氧化酶*p22phox*亚基-930A/G、242C/T和-675A/T基因多态性与动脉粥样硬化性缺血性卒中的关联性,以揭示缺血性卒中易感性的遗传学因素,有助于缺血性卒中的早期预防、早期发现和早期治疗。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)缺血性卒中的诊断均符合1995年第四届全国脑血管病学术会议修订的标准,并经头部CT和(或)MRI检查所证实。受试者均为40岁以上的上海地区长住汉族人群。(2)本研究经上海交通大学医学院附属瑞金医院道德伦理委员会审核批准,所有受试者均知情同意并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)有血缘关系。(2)既往有脑卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)病史。(3)服用影响凝血功能的药物。(4)缺血性卒中家族史。(5)吸烟、饮酒史。(6)有明显肝肾功能 and 甲状腺功能异常等代谢性疾病。

3. 一般资料 (1)缺血性卒中组(脑缺血组):选择2011年1月-2012年6月在上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科门诊就诊和住院治疗的急性缺血性卒中患者共计205例,均为上海地区长住汉族人群,男性116例,女性89例;年龄为42~80岁,平均为(64.67 \pm 8.58)岁。(2)正常对照组(对照组):选择同期在我院进行体格检查的健康对照者共计136例,均为上海地区长住汉族人群,男性77例,女性59例;年龄为44~80岁,平均(58.86 \pm 8.40)岁;无急性脑卒中、冠心病等病史和家族遗传性疾病史,头部CT和(或)MRI检查无明显异常。两组受试者性别($\chi^2=0.000, P=0.995$)和年龄($t=-6.177, P=0.192$)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 NADPH 氧化酶 *p22phox* 亚基序列号、引物序列、内切酶、基因型和酶切片段长度Table 1. Serial number, primer sequence, endonuclease, genotype and fragment of NADPH oxidase *p22phox* gene

| SNP | Primer sequence (5'→3') | Endonuclease | Genotype | Size (bp) |
|---------|--|--------------|----------|---------------|
| -930A/G | GTGTGGCTGGAATGGTGGCAGGAG GGTTGCTCTGAGGGTCCCACCT | Bse XI | AA | 268 |
| | | | GG | 197, 71 |
| | | | AG | 268, 197, 71 |
| 242C/T | TGCTTGTGGGTTAAACCAAGGCCGGTG AACACTGAGGTAAGTGGGGTGGCTCCTGT | Rsa I | CC | 348 |
| | | | TT | 188, 160 |
| | | | CT | 348, 188, 160 |
| -675A/T | CATGAGGGCTGGGGGAGGG TACAACCTGGGAAAGCACAGAATGCA | Rsa I | AA | 212 |
| | | | TT | 158, 54 |
| | | | AT | 212, 158, 54 |

SNP, single nucleotide polymorphism, 单核苷酸多态性

二、研究方法

1. 标本采集 所有受试者均禁食 12 h, 晨起空腹抽取静脉血 5 ml, 抗凝管混匀, 2 ml 置 -80 °C 保存备用; 3 ml 于 3000 × *g* 离心 15 min, 取上清, 测定血糖, 以及血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平; 并于 8:00 ~ 10:00 测量血压。

2. 基因组 DNA 提取 取 200 μl 抗凝全血, 按照 UNI-Q-10 柱式植物基因组 DNA 抽提试剂盒 (上海生物工程技术有限公司) 说明书提取基因组 DNA, 于 260 和 280 nm 波长处行紫外分光光度计 (德国 Eppendorf 公司) 比色定量和纯度鉴定。

3. 聚合酶链反应 根据 *phox* 基因库号 NG_007291 自行设计扩增 -930A/G、242C/T、-675A/T 位点多态性引物 (表 1), 由上海英骏生物技术有限公司合成。PCR 反应总体积为 25 μl, 包含 10 × PCR 缓冲液 2.50 μl, 25 mmol/L dNTP 0.10 μl, 50 mmol/L 上下游引物各 0.10 μl, 基因组 DNA 200 ng, Taq DNA 聚合酶 1 U, 去蒸馏水补充至 14.70 μl。PCR 反应条件为 94 °C 预变性 5 min、94 °C 变性 40 s、55 °C 退火 40 s、72 °C 延伸 90 s, 共计 35 个循环, 最终 72 °C 延伸 10 min。取 10 μl PCR 扩增产物进行 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳 (含有 0.50 μg/ml 溴化乙锭), 110 V 电泳 40 min, 采用 Tanon GIS 2010 凝胶成像系统成像 (上海天能科技有限公司) 并分析电泳条带。

4. 基因检测 (1) 基因型判断: -930A/T 基因型反应体系包括 10 × 酶切缓冲液 1 μl、Bse XI 限制性内切酶 0.50 μl (5 U)、PCR 扩增产物 5 μl、去离子水 3.50 μl, 然后 65 °C 恒温箱水浴过夜; 242C/T 基因型和 -675A/T 基因型反应体系为 10 × 酶切缓冲液 1 μl、Rsa I 限制性内切酶 0.50 μl (5 U)、PCR 产物 5 μl、去离子水 3.50 μl, 37 °C 恒温箱水浴过夜。行 8% 非变

性聚丙烯酰胺凝胶电泳分离, 100 V 电泳 1.50 h, 经 50 ml 0.1% 硝酸银溶液染色后, 在含 400 μl 甲醛和 100 ml 1.5% 氢氧化钠混合溶液中显色, 直至 DNA 电泳条带显色。采用 Tanon GIS 2010 凝胶成像系统成像并分析电泳条带。(2) 等位基因频率计算: 计算公式为等位基因频率 = (纯合子例数 × 2 + 杂合子例数) / (2 × 总例数)。

5. 核苷酸序列测定 随机选择各基因位点野生型、杂合子型和纯合子型 (各 2 例) 的 PCR 扩增产物, 由上海英骏生物技术有限公司进行测序分析。

三、统计分析方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理与分析。采用 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验样本的群体代表性。计数资料以率 (%) 或相对数构成比 (%) 表示, 行 χ^2 检验; 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本的 *t* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般资料的比较

与对照组相比, 脑缺血组患者收缩压 ($P = 0.002$)、血糖 ($P = 0.000$), 以及血清总胆固醇 ($P = 0.040$)、甘油三酯 ($P = 0.000$)、低密度脂蛋白胆固醇 ($P = 0.018$) 升高, 血清高密度脂蛋白胆固醇降低 ($P = 0.003$); 而舒张压差异无统计学意义 ($P = 0.377$, 表 2)。

二、NADPH 氧化酶 -930A/G、242C/T、-675A/T 基因多态性

1. -930A/G 位点 AA 型仅于 268 bp 处呈现 1 条电泳条带; GG 型出现 2 条电泳条带, 分别位于 197 和 71 bp; AG 型显示 3 条电泳条带, 分别位于 268、197 和 71 bp。NADPH 氧化酶第 930 位点反向引物测序

表 2 两组受试者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of general data between subjects in 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

| Group | N | SBP (mm Hg) | DBP (mm Hg) | FBG (mmol/L) | TC (mmol/L) |
|----------------|-----|----------------|---------------|--------------|-------------|
| Control | 136 | 133.42 ± 17.02 | 77.91 ± 11.93 | 5.22 ± 1.03 | 4.64 ± 0.93 |
| Brain ischemia | 205 | 148.80 ± 23.18 | 87.23 ± 12.61 | 6.10 ± 1.92 | 4.96 ± 1.15 |
| <i>t</i> value | | - 6.382 | - 6.459 | - 4.866 | - 2.706 |
| <i>P</i> value | | 0.002 | 0.377 | 0.000 | 0.040 |

| Group | N | TG (mmol/L) | LDL-C (mmol/L) | HDL-C (mmol/L) |
|----------------|-----|-------------|----------------|----------------|
| Control | 136 | 1.50 ± 0.71 | 2.98 ± 0.75 | 1.28 ± 0.41 |
| Brain ischemia | 205 | 2.17 ± 1.25 | 3.05 ± 0.95 | 1.17 ± 0.33 |
| <i>t</i> value | | - 5.579 | - 0.728 | 2.618 |
| <i>P</i> value | | 0.000 | 0.018 | 0.003 |

SBP, systolic blood pressure, 收缩压; DBP, diastolic blood pressure, 舒张压; FBG, fasting blood glucose, 空腹血糖; TC, total cholesterol, 总胆固醇; TG, triglyceride, 甘油三酯; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇

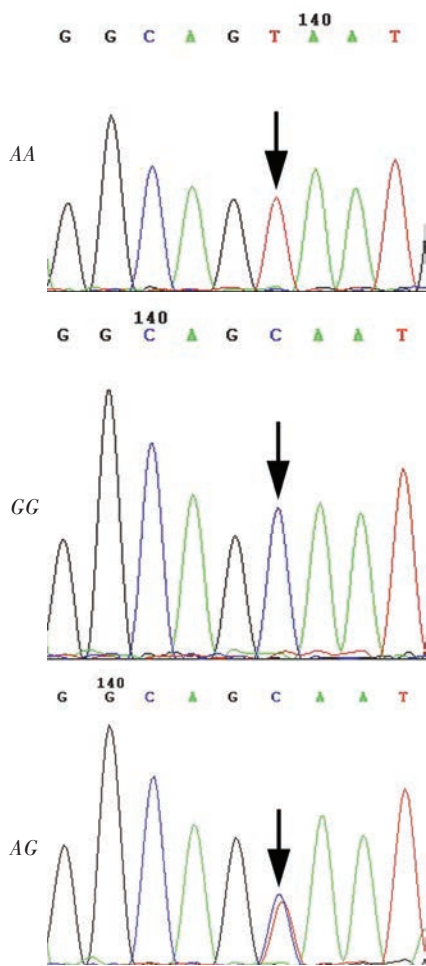


图 1 NADPH 氧化酶启动子第 930 位点 (箭头所示) 反向引物测序结果

Figure 1 Reverse primer sequencing result of NADPH oxidase promoter 930 (arrows indicate).

结果参见图 1。

2. 242C/T CC 型仅于 348 bp 处呈现 1 条电泳条带; TT 型显示出 2 条电泳条带, 分别位于 188 和 160 bp; CT 型出现 3 条电泳条带, 分别位于 348、188 和 160 bp。NADPH 氧化酶第 242 位点上游引物测序结果参见图 2。

3. - 675A/T 位点 TT 型显示 2 条电泳条带, 分别位于 158 和 54 bp; AT 型显示 3 条电泳条带, 分别位于 212、158 和 54 bp。NADPH 氧化酶第 675 位点上游引物测序结果参见图 3。

三、NADPH 氧化酶- 930A/G、242C/T、- 675A/T 基因型和等位基因频率的比较

Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验显示, 本研究群体在各基因位点上的分布频率均符合遗传平衡 (- 930A/G: $P = 0.419$; 242C/T: $P = 0.890$; - 675A/T: $P = 0.416$), 具有群体代表性。对照组与脑缺血组受试者基因型和等位基因频率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3~5)。

讨 论

NADPH 氧化酶活性可随外界环境的变化而改变, 其活性增加可导致过多活性氧产生, 从而参与血管壁细胞的各种病理生理学过程, 如使血管平滑肌细胞增生, 影响血管内皮舒缩功能, 激活一系列炎症反应等^[5,8-9], 从而参与动脉粥样硬化的发生与发展, 加重心脑血管病严重程度。研究显示, 活性氧代谢紊乱诱发的氧化应激反应, 参与高血压、脑

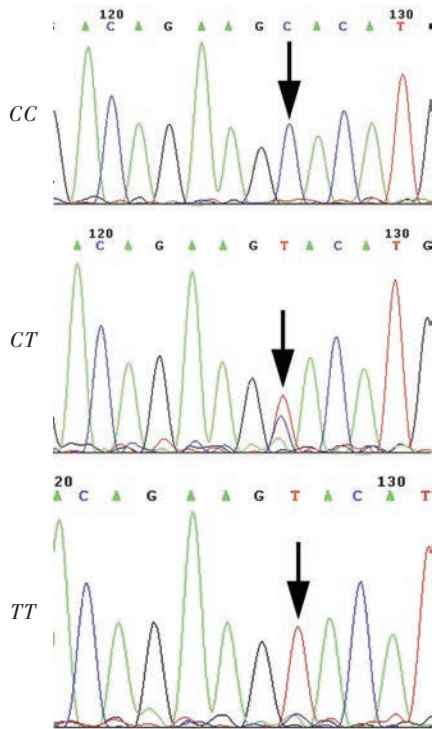


图2 NADPH氧化酶启动子第242位点(箭头所示)上游引物测序结果

Figure 2 Upstream primer sequencing result of NADPH oxidase promoter 242 (arrows indicate).

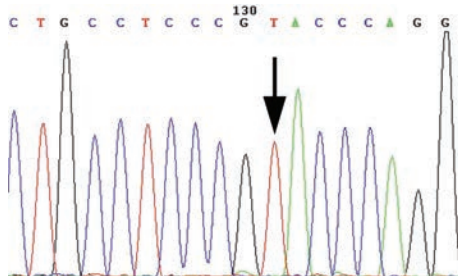


图3 NADPH氧化酶启动子第675位点(箭头所示)TT型测序结果

Figure 3 Sequencing result of NADPH oxidase promoter 675 TT type (arrow indicates).

卒中等心脑血管病的发生与发展^[17]。*p22phox*亚基是NADPH氧化酶的重要膜相关组成部分,具有活化和调节氧化酶的生物学作用。编码基因位于染色体16q24,长度约为 8.50×10^3 bp,由6个外显子和5个内含子组成^[18]。其基因多态性位点约有10种,其中较为重要的是启动子区的-930A/G、第4外显子的242C/T、启动子区的-675A/T。-930A/G多态性发生于*CYBA*基因启动子区第930位点^[19]。有研究显示,-930A/G多态性可能参与调节*CYBA*基因的转录活性^[20]。242C/T多态性导致*p22phox*亚基第72位

组氨酸被酪氨酸替代,该部位是2个潜在的血红蛋白结合位点,大量研究显示,242C/T多态性对部分疾病的心脑血管并发症起诱发作用^[8,16]。-675A/T是新发现的且研究较少的遗传变异位点,位于*CYBA*基因启动子区第675位点,-675A/T多态性被认为与原发高血压有关,其TT型携带者较AT和AA型携带者血压更高、颈动脉内膜更厚^[21]。

本研究结果显示,对照组与脑缺血组受试者收缩压、血糖,以及血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇差异有统计学意义,证实高血压、糖尿病、高脂血症与缺血性卒中相关。但是,两组受试者NADPH氧化酶*p22phox*亚基-930A/G、242C/T、-675A/T基因型和等位基因频率差异无统计学意义。我们研究小组进一步采用Haploview软件分析此3个位点的关联性,发现三者关联性较低,无法对其进行单倍体分析。提示尽管多项研究证实-930A/G、242C/T、-675A/T基因多态性与高血压、糖尿病和动脉粥样硬化相关^[11,13-14],但这些位点多态性可能并非动脉粥样硬化性缺血性卒中的危险因素。与陈宁等^[22]的研究结果相一致,而与韩红星等^[23]和冯玉兰等^[24]的研究结果相反。冯玉兰等^[24]研究发现,-930A/G基因突变可能与急性缺血性卒中相关,其等位基因A可能是缺血性卒中的独立保护因素,-930A/G与549C/T之间可能存在着较松散且连锁不平衡的关系;等位基因930A与549T配对、呈AT单倍型时,缺血性卒中的发病风险增加。而且,本研究是首次在中国人群中进行的-675A/T基因多态性研究。同时,与国外文献报道的NADPH氧化酶*p22phox*亚基基因多态性与动脉粥样硬化、糖尿病、心血管病相关的结论也有较大分歧^[11-16]。

目前,国内外对NADPH氧化酶*p22phox*亚基基因多态性与疾病关联性研究结论不一致^[8,13-14,22-24]。究其原因可能是:(1)研究的总样本量、试验设计和方法学的应用。(2)生活环境、种族、遗传背景差异。(3)对疾病的认识和患者入组标准差异等。而动脉粥样硬化性缺血性卒中是受多基因和多因素协同影响的疾病,尽管本研究两组受试者3个基因位点多态性差异无统计学意义,但并不表示该基因遗传变异或NADPH氧化酶其他亚基遗传变异与缺血性卒中完全无关联性,因此尚待进一步扩大样本量、增加基因多态性位点,以期能够明确NADPH氧化酶遗传变异在缺血性卒中发病中的作用,为

表 3 两组受试者 NADPH 氧化酶-930A/G 基因型和等位基因频率的比较[例(%)]**Table 3.** Comparison of genotype and allele frequency of NADPH oxidase -930A/G between subjects in 2 groups [case (%)]

| Group | Genotype | | | | χ^2 value | P value | Allele frequency | | | χ^2 value | P value |
|----------------|----------|------------|-------------|------------|----------------|---------|------------------|-------------|-------------|----------------|---------|
| | N | AA | AG | GG | | | N | A | G | | |
| Control | 136 | 57 (41.91) | 62 (45.59) | 17 (12.50) | 0.471 | 0.790 | 272 | 176 (64.71) | 96 (35.29) | 0.107 | 0.744 |
| Brain ischemia | 205 | 79 (38.54) | 101 (49.27) | 25 (12.20) | | | 410 | 259 (63.17) | 151 (36.83) | | |

表 4 两组受试者 NADPH 氧化酶 242C/T 基因型和等位基因频率的比较[例(%)]**Table 4.** Comparison of genotype and allele frequency of NADPH oxidase 242C/T between subjects in 2 groups [case (%)]

| Group | Genotype | | | | χ^2 value | P value | Allele frequency | | | χ^2 value | P value |
|----------------|----------|-------------|-----------|----------|----------------|---------|------------------|-------------|-----------|----------------|---------|
| | N | CC | CT | TT | | | N | C | T | | |
| Control | 136 | 124 (91.18) | 12 (8.82) | 0 (0.00) | 0.166 | 0.683 | 272 | 260 (95.59) | 12 (4.41) | 0.058 | 0.810 |
| Brain ischemia | 205 | 186 (90.73) | 17 (8.29) | 2 (0.98) | | | 410 | 389 (94.88) | 21 (5.12) | | |

表 5 两组受试者 NADPH 氧化酶-675A/T 基因型和等位基因频率的比较[例(%)]**Table 5.** Comparison of genotype and allele frequency of NADPH oxidase -675A/T between subjects in 2 groups [case (%)]

| Group | Genotype | | | | χ^2 value | P value | Allele frequency | | | χ^2 value | P value |
|----------------|----------|--------------|----------|----------|----------------|---------|------------------|--------------|----------|----------------|---------|
| | N | TT | AT | AA | | | N | T | A | | |
| Control | 136 | 130 (95.59) | 6 (4.41) | 0 (0.00) | 3.763 | 0.052 | 272 | 266 (97.79) | 6 (2.21) | 1.078 | 0.302 |
| Brain ischemia | 205 | 205 (100.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | | | 410 | 410 (100.00) | 0 (0.00) | | |

NADPH 氧化酶作为缺血性卒中治疗靶点提供研究依据。

参 考 文 献

- [1] Yang G, Wang Y, Zeng Y, Gao GF, Liang X, Zhou M, Wan X, Yu S, Jiang Y, Naghavi M, Vos T, Wang H, Lopez AD, Murray CJ. Rapid health transition in China, 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2013, 381: 1987-2015.
- [2] Gao YL, Wang WZ. Research progress of epidemiological studies of cerebrovascular disease. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2015, 48:337-340.[高一鹭, 王文志. 脑血管病流行病学研究进展. *中华神经科杂志*, 2015, 48:337-340.]
- [3] Ionita CC, Xavier AR, Kirmani JF, Dash S, Divani AA, Qureshi AI. What proportion of stroke is not explained by classic risk factors? *Prev Cardiol*, 2005, 8:41-46.
- [4] Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke. *Brain*, 2000, 123(Pt 9):1784-1812.
- [5] Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, Archetti S, Spezi R, Vergani V, Assanelli D, Caimi L, Padovani A. Cumulative effect of predisposing genotypes and their interaction with modifiable factors on the risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*, 2005, 36:533-539.
- [6] Cai GY, Lu ZJ, Fu Y. Research progress of the correlation between gene polymorphism and stroke. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2015, 15:92-97.[蔡高宇, 卢钟娇, 傅毅. 基因多态性与卒中相关性研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15:92-97.]
- [7] Shi ZH, Liu MY, Liu SL, Zhang Y, Xiang L, Wang JH, Ji Y. Association of *COMT* gene polymorphisms with cerebral infarction in Han people of Tianjin. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:302-307.[石志鸿, 刘梦圆, 刘淑玲, 张莹, 相蕾, 王金环, 纪勇. 天津地区汉族人群 *COMT* 基因多态性与脑梗死相关性研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:302-307.]
- [8] Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E, Macharzina R, Bräsen JH, Skatchkov M, Heitzer T, Stasch JP, Griendling KK, Harrison DG, Böhm M, Meinertz T, Münzel T. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin - angiotensin system. *Circulation*, 1999, 99:2027-2033.
- [9] Wei Z, Costa K, Al-Mehdi AB, Dodia C, Muzykantov V, Fisher AB. Simulated ischemia in flow-adapted endothelial cells leads to generation of reactive oxygen species and cell signaling. *Circ Res*, 1999, 85:682-689.
- [10] Kalinina N, Agrotis A, Tararak E, Antropova Y, Kanellakis P, Ilyinskaya O, Quinn MT, Smirnov V, Bobik A. Cytochrome b558-dependent NAD(P)H oxidase-phox units in smooth muscle and macrophages of atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22:2037-2043.
- [11] Inoue N, Kawashima S, Kanazawa K, Yamada S, Akita H, Yokoyama M. Polymorphism of the NADH/NADPH oxidase p22 phox gene in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1998, 97:135-137.
- [12] Renner W, Schallmoser K, Gallippi P, Krauss C, Toplak H, Wascher TC, Pilger E. C242T polymorphism of the p22 phox gene is not associated with peripheral arterial occlusive disease. *Atherosclerosis*, 2000, 152:175-179.
- [13] Cahilly C, Ballantyne CM, Lim DS, Gotto A, Marian AJ. A variant of p22(phox), involved in generation of reactive oxygen species in the vessel wall, is associated with progression of coronary atherosclerosis. *Circ Res*, 2000, 86:391-395.

- [14] Matsunaga S, Maruyama T, Yamada S, Motohashi Y, Shigihara T, Shimada A, Saruta T. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NADPH oxidase) P22 Phox C242T gene polymorphism in type 1 diabetes. *Ann NY Acad Sci*, 2003, 1005:324-327.
- [15] Matsunaga - Irie S, Maruyama T, Yamamoto Y, Motohashi Y, Hirose H, Shimada A, Murata M, Saruta T. Relation between development of nephropathy and the p22phox C242T and receptor for advanced glycation end product G1704T gene polymorphisms in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2004, 27:303-307.
- [16] Gardemann A, Mages P, Katz N, Tillmanns H, Haberbosch W. The p22 phox A640G gene polymorphism but not the C242T gene variation is associated with coronary heart disease in younger individuals. *Atherosclerosis*, 1999, 145:315-323.
- [17] Hamza SM, Dyck JR. Systemic and renal oxidative stress in the pathogenesis of hypertension: modulation of long-term control of arterial blood pressure by resveratrol. *Front Physiol*, 2014, 5: 292.
- [18] Dinauer MC, Pierce EA, Bruns GA, Curnutte JT, Orkin SH. Human neutrophil cytochrome b light chain (p22-phox): gene structure, chromosomal location, and mutations in cytochrome-negative autosomal recessive chronic granulomatous disease. *J Clin Invest*, 1990, 86:1729-1737.
- [19] Moreno MU, San José G, Orbe J, Páramo JA, Beloqui O, Díez J, Zalba G. Preliminary characterisation of the promoter of the human p22 (phox) gene: identification of a new polymorphism associated with hypertension. *FEBS Lett*, 2003, 542(1-3):27-31.
- [20] San José G, Moreno MU, Oliván S, Beloqui O, Fortuño A, Díez J, Zalba G. Functional effect of the p22phox - 930A/G polymorphism on p22phox expression and NADPH oxidase activity in hypertension. *Hypertension*, 2004, 44:163-169.
- [21] Moreno MU, San José G, Fortuño A, Beloqui O, Redón J, Chaves FJ, Corella D, Díez J, Zalba G. A novel CYBA variant, the - 675A/T polymorphism, is associated with essential hypertension. *J Hypertens*, 2007, 25:1620-1626.
- [22] Chen N, Fu Y, Ying YY, Ni PH. Correlation between NAD(P)H oxidase p22phox C242T polymorphism and cerebral infarction. *Jian Yan Yi Xue*, 2011, 26:175-179. [陈宁, 傅毅, 应雅韵, 倪培华. NAD(P)氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与脑梗死的关系. *检验医学*, 2011, 26:175-179.]
- [23] Han HX, Li XQ, Zhang C. Correlation between NAD (P) H oxidase p22phox C242T polymorphism and ischemic cerebrovascular diseases. *Guo Wai Yi Xue Nao Xue Guan Ji Bing Fen Ce*, 2004, 12:183-186. [韩红星, 李湘青, 张晨. NAD (P)H 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与缺血性脑血管病的关系. *国外医学脑血管疾病分册*, 2004, 12:183-186.]
- [24] Feng YL, Sun JL, Yan ZM, Lu ZJ, Ni PH, Fu Y. Significance of the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase subunit p22phox polymorphism in atherosclerotic cerebral infarction. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue*, 2013, 21: 649-654. [冯玉兰, 孙家兰, 严志敏, 卢钟娇, 倪培华, 傅毅. NADPH 氧化酶 p22phox 亚基基因多态性在动脉粥样硬化性脑梗死发病中的意义. *中国临床神经科学*, 2013, 21:649-654.]

(收稿日期:2015-08-20)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(六)

- 酸敏感离子通道 acid-sensing ion channels(ASICs)
- 髓鞘碱性蛋白 myelin basic protein(MBP)
- 特发性震颤 essential tremor(ET)
- 体感诱发电位 somatosensory-evoked potential(SEP)
- 天冬氨酸转氨酶 aspartate aminotransferase(AST)
- 突触素 synaptophysin(Syn)
- 退化蛋白 degenerin(DEG)
- 脱氧核糖核苷三磷酸 deoxy-ribonucleoside triphosphate(dNTP)
- 外周神经电刺激术 peripheral nerve stimulation(PNS)
- 细胞角蛋白 cytokeratin(CK)
- 先天性副肌强直 paramyotonia congenita(PC)
- 先天性肌强直 myotonia congenita(MC)
- 腺苷酸环化酶 adenylate cyclase(AC)
- Weibel-Palade 小体 Weibel-Palade body(WPB)
- 兴趣区 region of interest(ROI)
- CT 血管造影 CT angiography(CTA)
- 亚洲-澳洲立体定向与功能神经外科学会 Asian-Australian Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery(AASSFN)
- 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate(NADPH)
- 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase(NOX)
- 药物微量泵植入技术 drug delivery system(DDS)
- 婴儿痉挛症 infantile spasm(IS)
- 荧光原位杂交 fluorescence in situ hybridization(FISH)
- 原肌球蛋白相关激酶 B tropomyosin-related kinase B(TrkB)
- 原始神经外胚层肿瘤 primitive neuroectodermal tumor(PNET)
- 运动单位电位 motor unit potential(MUP)
- 运动皮质电刺激术 motor cortex electrical stimulation(MCS)
- 运动诱发电位 motor-evoked potential(MEP)
- 运动阈值 motor threshold(MT)
- 整合酶相互作用分子 1 integrase interactor 1(INI1)
- 正电子发射计算机体层显像术 positron emission tomography(PET)
- 肿瘤坏死因子- α tumor necrosis factor- α (TNF- α)
- Lennox-Gastaut 综合征 Lennox-Gastaut syndrome(LGS)
- 总胆固醇 total cholesterol(TC)
- 组蛋白赖氨酸去甲基化酶 1 lysine specific demethylase 1(LSD1)