

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00063

线粒体 DNA 4977 bp 缺失与冠状动脉病变严重程度及稳定性的关系

李志强¹, 郑兴^{1*}, 柳伟伟²

1. 第二军医大学长海医院心血管内科, 上海 200433

2. 第二军医大学卫生勤务学系卫生统计学教研室, 上海 200433

[摘要] **目的:**探讨人外周血线粒体 DNA 4977 bp(mtDNA 4977)缺失与冠状动脉病变严重程度和稳定性的关系。**方法:**选择 90 例经冠状动脉造影(CAG)证实的无亲属关系的冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)患者,包括心绞痛(AP)66 例,急性心肌梗死(AMI)24 例;冠脉病变支数单支病变 32 例,双支病变 28 例,3 支病变 30 例;0<Gensini 积分<20 分 22 例,20≤Gensini 积分<40 分 26 例,Gensini 积分≥40 分 42 例。另外选择 60 例年龄和病例组相匹配的健康受试者作为对照组。所有受试者均采用巢式 PCR 法测定外周血 mtDNA 4977 缺失相对数量,检测超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、白细胞(WBC)计数、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)水平以及收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、体质指数(BMI)等相关指标,同时询问吸烟史、高血压病史及糖尿病史。**结果:**CAD 组吸烟者、高血压患者、糖尿病患者、SBP、DBP、TG、FPG、2hPG、WBC 及 hsCRP 显著高于对照组,HDL-C 显著低于对照组($P<0.05$ 或 0.01)。CAD 患者外周血 mtDNA 4977 缺失发生率和相对数量显著高于正常对照组($P<0.01$);mtDNA 4977 缺失发生率和相对数量在 AP 和 AMI 患者间无显著差别;mtDNA 4977 缺失发生率和相对数量随冠状动脉病变支数和 Gensini 积分的增加而升高;CAD 组中 mtDNA 4977 缺失相对数量与病变支数和 Gensini 积分呈明显正相关($P<0.01$),与 WBC 计数、hsCRP 无相关性。**结论:**外周血 mtDNA 4977 缺失能反映冠状动脉粥样硬化病变的严重程度,与冠状动脉病变的稳定性无关。

[关键词] 线粒体 DNA;基因缺失;冠状动脉疾病;心绞痛;心肌梗死

[中图分类号] R 541.4

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2008)01-0063-05

Relationship of mitochondrial DNA 4977 bp deletion with severity and stability of coronary atherosclerosis

LI Zhi-qiang¹, ZHENG Xing^{1*}, LIU Wei-wei²

1. Department of Cardiovasology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Health Statistics, Faculty of Health Service, Second Military Medical University, Shanghai 200433

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the relationship of mitochondrial DNA 4977 bp (mtDNA 4977) deletion in the peripheral blood with severity and stability of coronary atherosclerosis. **Methods:** We selected 90 unrelated patients with coronary atherosclerotic heart disease (CAD) who were diagnosed by coronary angiography (CAG). The severity of pathological changes of the coronary artery was assessed by the number of diseased coronary branches and Gensini score. The CAD patients were further divided into subgroups according to the clinical types, the number of diseased coronary branches and Gensini score. Control group included 60 healthy age-matched subjects. The relative amount of mtDNA 4977 deletion was determined using a nested polymerase chain reaction (PCR) protocol. White blood cell (WBC) count, high sensitive C reactive protein (hsCRP), lipids (TC, TG, LDL-C, HDL-C), plasma glucose (FPG, 2hPG), blood pressure (SBP, DBP) and body mass index (BMI) were all measured. The information on age, sex and medical histories, including smoking status, hypertension and diabetes mellitus, were obtained in all subjects. Clinical parameters, biochemical indicators, the incidence and relative amount of mtDNA 4977 deletion were compared between the subgroups; the correlation coefficients of mtDNA 4977 relative amount with WBC count, hsCRP and other conventional risk factors for CAD were calculated. **Results:** The incidence and relative amount of mtDNA 4977 deletion in the peripheral blood in CAD patients were significantly higher than those in the controls ($P<0.01$). No significant differences were found in the incidence and relative amount of mtDNA 4977 deletion between patients with angina pectoris and acute myocardial infarction ($P>0.05$). MtDNA 4977 deletion incidence and relative amount increased with the increase of diseased coronary branches and Gensini score. In CAD patients mtDNA 4977 deletion relative amount was positively correlated with

[收稿日期] 2007-06-11

[接受日期] 2007-10-22

[作者简介] 李志强, 硕士生, 主治医师。现在上海市南汇区中心医院心内科, 上海 201300。E-mail: lzq1234681@126.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-25070540, E-mail: zhengxing57530@163.com

the number of diseased coronary branches and Gensini score($P<0.01$), not correlated with WBC count and hsCRP. **Conclusion:** Peripheral blood mtDNA 4977 deletion can be used to predict the severity of coronary atherosclerosis, though it is not associated with the stability of pathological changes of the coronary artery.

[KEY WORDS] DNA, mitochondrial; gene deletion; coronary artery disease; angina pectoris; myocardial infarction

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(1): 63-67]

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)是以动脉粥样硬化(AS)斑块形成为主要特征的疾病,发病机制极其复杂。近年来一些研究表明人 AS 是一种与体细胞线粒体 DNA(mtDNA)损伤性积累相关联的疾病,这在缺血性心肌病发生机制上尤其相关,缺血性心肌病是一种以氧化应激增加为特征的过程^[1]。一些研究证明 mtDNA 损伤存在于 AS 病变和组织中, mtDNA 损伤显著促进 AS 形成和进展^[2-3]。有研究表明, CAD 患者 AS 斑块和血细胞中存在显著的 mtDNA 4977 bp(mtDNA 4977)缺失突变, mtDNA 4977 缺失突变率及相对数量明显高于年龄相匹配的健康对照组^[4]。但 mtDNA 4977 缺失与 CAD 冠状动脉病变严重程度和稳定性的关系尚不清楚。本研究拟探讨外周血 mtDNA 4977 缺失与冠状动脉病变严重程度和稳定性的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选择 2006 年 7 月至 11 月在长海医院心血管内科住院的 90 例经冠状动脉造影(CAG)证实的无亲属关系的 CAD 患者,均至少 1 支主要血管狭窄程度 $\geq 50\%$,男性 53 例(58.9%),女性 37 例(41.1%),年龄 38~83(58.3 \pm 9.8)岁。包括心绞痛(AP)66 例,急性心肌梗死(AMI)24 例;冠脉病变支数单支病变 32 例,双支病变 28 例,三支病变 30 例;0<Gensini 积分<20 分 22 例,20 \leq Gensini 积分<40 分 26 例,Gensini 积分 ≥ 40 分 42 例。另外选择 60 例年龄与病例组相匹配的健康受试者作为对照组,男性 36 例(60%),女性 24 例(40%),年龄 35~72(56.3 \pm 8.8)岁。

所有受试者均接受心电图、胸部正侧位片、超声心动图及肝肾功能等检查。排除瓣膜性心脏病、心肌病、恶性肿瘤、严重系统性疾病、感染性疾病、创伤烧伤、血液病、严重肝肾功能不全、急性脑血管意外及 1 个月内接受放射线操作者等。

1.2 CAG 及冠脉狭窄程度的评价 CAG 由经验丰富的内科介入组医生完成,采用标准 Judkins 法,每一血管至少 3 个以上的多体位投照。CAG 结果均由同一位放射科医师进行分析,其对患者临床情况和化验结果并不知晓。根据美国 1984 年心脏协会规定的冠脉血管图像分段评价标准和 Gensini

积分系统对每支血管狭窄程度进行定量分析^[5]。

1.3 巢式 PCR 法检测 mtDNA 4977 缺失^[6] CAG 当天采受试者晨起空腹肘静脉血 2 ml, EDTA-K₂ 抗凝,置于-80℃冰箱冰冻保存待测。所有样本的检测均同一批次完成, mtDNA 由德国 Qiagen 公司提供的 mtDNA 抽提试剂盒抽提,用美国 Invitrogen 公司提供的 Taq 多聚酶和日本 TaKaRa 公司提供的 RNA 酶以及上海水源生物科技公司提供的引物进行 PCR 扩增。扩增目标位于 8 224~13 501 bp。在缺失处,扩增产物 301 bp 大小,而野生型 mtDNA 产生一个 5 278 bp 产物。用短时延展时间 72℃ 15 s,从野生型来源的长 DNA 产物不能产生,仅 mtDNA 4977 扩增。为了测定相对于野生型 mtDNA 的 mtDNA 4977 相对数量,采取共扩增反应。通过扩增位于 13 176~13 501 bp 片段检测野生型 mtDNA,预计扩增产物大小为 326 bp。由于 13 176 bp 位于缺失区域, mtDNA 4977 不扩增。用于 mtDNA 4977 和野生型 mtDNA 的引物对在同一试管反应中使用。MtDNA 4977 和野生型 mtDNA 共扩增产生相对于野生型 mtDNA 含量相当丰富的 mtDNA 4977。在 PCR 反应第 1 轮, PCR 混合物包含 100 ng DNA 作为模板, 200 μ mol/L dNTPs, 10 倍反应缓冲液, 1.5 mmol/L MgCl₂, 1.25 U Taq 多聚酶和 0.5 μ mol/L 各自的引物。第 1 轮 PCR 反应条件,变性条件是 94℃ 20 s,退火条件是 58℃ 30 s,延展条件是 72℃ 15 s,循环数是 40 次。1 μ l 第 1 轮 PCR 产物作为第 2 轮 PCR 的模板。为了避免其中一个反应产物饱和,共扩增 mtDNA 4977 和野生型 mtDNA 循环数减少为 25 次。野生型 mtDNA 通过引物 5'-AAT TCC CCT AAA AAT CTT TGA AAT-3' 和 5'-AGG CGC TAT CAC CAC TCT TGT TCG-3' 扩增, mtDNA 4977 通过引物 5'-AAT TCC CCT AAA AAT CTT TGA AAT-3' 和 5'-AAC CTG TGA GGA AAG GTA TTC CTG C-3' 扩增。野生型 mtDNA 和 mtDNA 4977 引物摩尔比为 1:9。PCR 产物在 2% 琼脂糖凝胶上分离。条带的密度用美国 UVP Inc. 公司提供的 GelDoc-It/EC3 型凝胶成像系统分析,自动计算条带峰值和面积大小。对每一样本,缺失 mtDNA 相对于总 mtDNA 百分比通过野生型和缺失 mtDNA 条带密度比值决定。

MtDNA 4977 缺失相对数量 =

$$\frac{\text{缺失 mtDNA 条带密度实测值}}{\text{野生型 mtDNA 条带密度实测值}}$$

1.4 生化指标的测定 以 Hitachi 7600-020 自动生化分析仪统一测定血脂、血糖, 包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)水平。TG、TC 采用酶法测定。HDL-C、LDL-C 采用直接匀相测定法。超敏 C 反应蛋白(hsCRP)以德国 DADE Behring 公司的 BN-ProSpec 特定蛋白分析仪, 采用乳胶颗粒增强速率散射比浊法测定。WBC 计数用血细胞自动分析仪测定。同时测定收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和体质指数(BMI), 并询问吸烟史、高血压病史及糖尿病史。

1.5 统计学处理 计数资料用百分比表示, 计量资料符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合偏态分布的资

料(FPG, 2hPG)用中位数表示。采用 SPSS 11.0 软件。两组间均数的比较采用成组 *t* 检验, 多组间均数比较用方差分析, 多组间均数的两两比较用 SNK-*q* 检验。两组间偏态分布数据的比较用 Wilcoxon 符号秩检验, 多组间偏态分布数据的比较用 Kruskal-Wallis *H* 检验, 多组间偏态分布数据的两两比较用 Nemenyi 法检验。计数资料的比较用 χ^2 检验, 多个样本率的两两比较用 χ^2 分割法。相关分析采用 Pearson 直线相关。

2 结果

2.1 CAD 组与对照组一般临床资料 CAD 组吸烟者、高血压病者、糖尿病者、SBP、DBP、TG、FPG、2hPG、WBC 及 hsCRP 显著高于对照组, HDL-C 显著低于对照组 ($P < 0.05$ 或 0.01), 见表 1。

表 1 研究对象的一般临床资料

Tab 1 Clinical characteristics of the study population

Group	Age (year)	Gender (Male/female)	BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	Smoking [<i>n</i> (%)]	Hypertension [<i>n</i> (%)]	Diabetes [<i>n</i> (%)]	SBP <i>p</i> /mmHg	DBP <i>p</i> /mmHg
Control(<i>n</i> =60)	56.3±8.8	36/24	23.7±3.1	2(3.3)	0(0)	0(0)	118±18	74.7±9.9
CAD(<i>n</i> =90)	58.3±9.8	53/37	23.9±3.1	32(35.6)**	51(56.7)**	24(26.7)**	134±20.1**	79.1±12.9*
Group	TC $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	TG $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	LDL-C $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	HDL-C $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	FPG $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	2hPG $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	hsCRP $\rho_B/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$
Control(<i>n</i> =60)	4.82±0.76	1.44±0.51	3.02±0.74	1.37±0.24	4.9(4.5/5.6)	7.6(7.3/8.2)	5.60±1.18	0.87±0.59
CAD(<i>n</i> =90)	4.86±1.03	1.76±0.96*	3.05±0.95	1.21±0.28**	5.2(4.8/6.3)**	8.2(7.6/9.5)**	6.57±2.25**	2.69±2.10**

CAD: Coronary atherosclerotic heart disease; BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; HDL-C: High density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: Low density lipoprotein-cholesterol; FPG: Fasting plasma glucose; 2hPG: Two-hour plasma glucose. 1 mmHg=0.133 kPa. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group

2.2 外周血 mtDNA 4977 缺失的比较 图 1 为 PCR 产物琼脂糖凝胶电泳图。

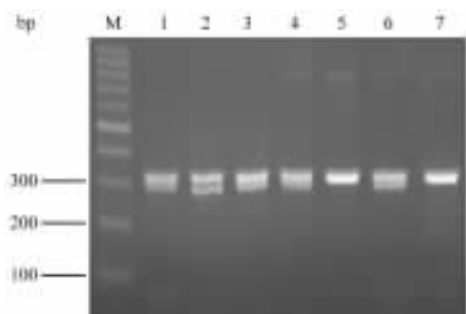


图 1 PCR 产物琼脂糖凝胶电泳

Fig 1 Agarose gel electrophoresis of PCR products

M: Marker; 1-4, 6: The co-amplification product; the upper band (326 bp) represents wild-type mtDNA; the lower band (301 bp) represents mtDNA 4977; 5, 7: The lower band is absent, indicating that there is hardly any mtDNA 4977

用协方差分析校正血压、血脂、血糖等传统危险因素对 mtDNA 4977 缺失的影响后, CAD 组外周血 mtDNA 4977 缺失相对数量仍显著高于对照组 ($P < 0.01$), 见图 2。CAD 组 mtDNA 4977 缺失发生率显著高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

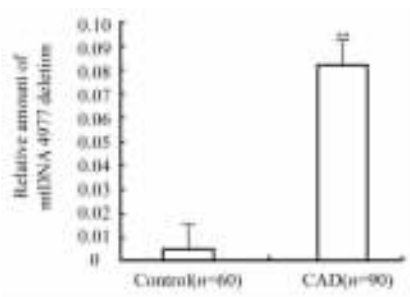


图 2 CAD 组与对照组血样本中 mtDNA 4977 缺失相对数量

Fig 2 Relative amount of mtDNA 4977 deletion in blood samples of CAD patients and controls

** $P < 0.01$ vs control; $\bar{x} \pm s$

表 2 CAD 组与对照组 mtDNA 4977 缺失发生率的比较

Tab 2 Comparison of mtDNA 4977 deletion incidence in CAD patients and controls

Group	N	Deletion (n)	No deletion (n)	Deletion incidence(%)
Control	60	5	55	8.33
CAD	90	29	61	32.22**
Total	150	34	116	26.67

** P<0.01 vs control group

有 mtDNA 4977 缺失组患者与无 mtDNA 4977 缺失组在病变支数和 Gensini 积分构成存在显著差异(P<0.01),两组间 WBC 及 hsCRP 无显著差别(表 3)。MtDNA 4977 缺失发生率和相对数量在 AP 组和 AMI 组间无显著差别,其缺失发生率和相对数量随病变支数和 Gensini 积分的增加而逐步升高(P<0.05 或 0.01);WBC 和 hsCRP 在 AMI 组较 AP 组显著升高(P<0.01);但 WBC 和 hsCRP 在各支数组间及各积分组间无显著差别(表 4)。

CAD 组中 mtDNA 4977 缺失相对数量与病变

支数和 Gensini 积分呈明显正相关($r = 0.650, P < 0.01; r = 0.683, P < 0.01$),与 WBC 计数、hsCRP 无相关性($r = 0.150, P > 0.05; r = 0.039, P > 0.05$)。

表 3 有和无 mtDNA 4977 缺失的冠心病患者比较

Tab 3 Comparison of parameters between CAD patients with and without mtDNA 4977 deletion

Parameter	Patients without mtDNA 4977 deletion(n=61)	Patients with mtDNA 4977 deletion(n=29)
WBC ($\times 10^9/L$)	6.62±2.37	6.48±2.01
hsCRP $\rho_B/(mg \cdot L^{-1})$	2.51±1.85	3.07±2.53
Vessel[n (%)]		
One-vessel	29(47.5)	3(10.3)
Two-vessel	22(36.1)	6(20.7)
Three-vessel	10(16.4)	20(69.0)
Gensini score[n (%)]		
0<score<20	22(36.1)	0(0)
20≤score<40	25(41.0)	1(3.4)
Score≥40	14(23.0)	28(96.6)

表 4 根据冠心病临床类型、冠脉病变支数、Gensini 积分分组 mtDNA 4977 缺失的比较

Tab 4 Comparison of mtDNA 4977 deletion in CAD patients among subgroups

Group	N	WBC ($\times 10^9/L$)	hsCRP $\rho_B/(mg \cdot L^{-1})$	mtDNA 4977 deletion	
				Deletion[n (%)]	Relative amount
Clinical type					
AP	66	5.90±1.52	2.27±1.98	22(33.33)	0.089±0.146
AMI	24	8.42±2.86**	3.84±2.01**	7(29.17)	0.064±0.107
Vessel					
One-vessel	32	6.92±2.40	3.34±2.30	3(9.38)	0.015±0.047
Two-vessel	28	6.62±2.65	1.87±1.32 $\Delta\Delta$	6(21.43) Δ	0.048±0.095 Δ
Three-vessel	30	6.16±1.59	2.76±2.25 \blacktriangle	20(66.67) $\blacktriangle\blacktriangle$	0.186±0.170 $\blacktriangle\blacktriangle$
Gensini score					
0<score<20	22	6.00±1.72	2.57±1.74	1(4.55)	0.018±0.040
20≤score<40	26	6.57±2.31	2.92±2.12	6(23.08) \square	0.062±0.810 \square
Score≥40	42	6.88±2.44	2.61±2.27	28(66.67) $\square\square\blacksquare$	0.171±0.155 $\square\square\blacksquare$

AP: Angina pectoris; AMI: Acute myocardial infarction. ** P<0.01 vs AP; Δ P<0.05, $\Delta\Delta$ P<0.01 vs one-vessel; \blacktriangle P<0.05, $\blacktriangle\blacktriangle$ P<0.01 vs two-vessel; \square P<0.05, $\square\square$ P<0.01 vs 0<score<20; \blacksquare P<0.01 vs 20≤score<40

3 讨论

MtDNA 存在于线粒体基质中,全长 16 596 bp,基因组中含有 37 个基因,由一条富含 C 的轻链和另一条富含 G 的重链组成,可编码氧化磷酸化(OXPHOS)体系中 4 个呼吸复合物的 13 个亚单位以及 12S、16S rRNA 和 22 个 tRNA^[3,7-8]。由 mtDNA 编码的呼吸复合物 I、III、IV 及由核 DNA 编码的复合物 II 构成电子传递链(呼吸链),在 OXPHOS 过程

中起传递电子的作用,为 OXPHOS 过程提供还原当量,因此 mtDNA 与能量代谢密切相关^[3]。MtDNA 4977 缺失突变为人类 mtDNA 改变的普通类型,与编码 OXPHOS 体系的核基因的表达受损相关联。MtDNA 4977 缺失区域通过 13 个核苷酸序列(ACC TCC CTC ACC A)桥接,编码一些基因包括三磷酸腺苷 6 和 8、细胞色素 C 氧化酶 II 及碳酸吡啶核苷酸脱氢酶 3、4、5、6 基因^[7]。

动物实验和临床流行病学研究表明 mtDNA 损

伤与 AS 相关,CAD 患者 AS 斑块和血细胞中存在显著的 mtDNA 4977 缺失突变,mtDNA 4977 缺失突变率及相对数量明显高于年龄相匹配的健康对照组。MtDNA 4977 缺失在 CAD 发病机制中起着重要的作用,mtDNA 损伤显著促进了 AS 的形成和进展^[2-4]。

目前认为 mtDNA 缺失在冠状动脉粥样硬化发生机制中的作用是:mtDNA 缺乏保护性组蛋白和无效的抗氧化修复机制,容易受到氧自由基损害^[3-4,7]。在细胞缺氧或灌注异常条件下,OXPPOS 过程受抑制,氧自由基产生增加,而超氧化物歧化酶因酶活性改变其清除能力下降,导致 mtDNA 损伤而发生突变^[9]。MtDNA 损伤与编码 OXPPOS 体系的核基因的表达受损相关联,其损伤将导致线粒体呼吸功能受损,使 ATP 的合成和 Ca^{2+} 动态平衡受到破坏,进一步引起线粒体功能受损。在此过程中,电子传递链被抑制,导致腺苷酸池减少,负电性增加,低密度脂蛋白氧化和清除剂缺失,伴随线粒体损害、血管内皮损伤、血管平滑肌细胞增殖和凋亡以及组织损伤和坏死,促进 AS 的发生^[3,9]。MtDNA 突变的结果又使 OXPPOS 障碍加重,形成恶性循环^[9]。

本研究发现,经校正血压、血脂、血糖等传统危险因素对 mtDNA 4977 缺失的影响后,CAD 组外周血 mtDNA 4977 缺失相对数量仍显著高于正常对照组,并随着冠脉病变支数增加和 Gensini 积分增加而升高,有 mtDNA 4977 缺失患者与无 mtDNA 4977 缺失患者在病变支数和 Gensini 积分构成存在显著差异,CAD 组中 mtDNA 4977 缺失相对数量与病变支数和 Gensini 积分呈明显正相关,表明 mtDNA 4977 缺失与冠状动脉粥样硬化发生机制有关,而且 mtDNA 4977 缺失相对数量能反映冠脉病变的严重程度。

WBC 和 hsCRP 是急性期非特异性系统性炎症标志物,是冠脉事件发生的预报因子,二者升高能反映 AS 斑块的不稳定性,可用于 CAD 的危险分层^[10]。本研究中 WBC 和 hsCRP 在 AMI 组中显著高于 AP 组,但 mtDNA 4977 缺失发生率和相对数量在 AP 和 AMI 两组间无显著差别;WBC 和 hsCRP 在有

mtDNA 4977 缺失患者与无 mtDNA 4977 缺失患者间无显著差别,CAD 组中 mtDNA 4977 缺失相对数量与 WBC 计数、hsCRP 无相关性,说明 mtDNA 4977 缺失可能与 CAD 冠脉病变的稳定性无关。因此,它与 WBC 和 hsCRP 不同,不是冠心病急性性阶段的标志物,而是参与了致动脉粥样硬化作用。

总之,mtDNA 4977 缺失与冠脉病变的严重程度有关,能预测冠脉病变的严重程度,与 CAD 冠脉病变的稳定性无关,参与了致 AS 作用。

[参考文献]

- [1] Ballinger S W, Patterson C, Knight-Lozano C A, Burow D L, Conklin C A, Hu Z, et al. Mitochondrial integrity and function in atherogenesis[J]. *Circulation*, 2002, 106:544-549.
- [2] Andreassi M G. Coronary atherosclerosis and somatic mutations: an overview of the contributive factors for oxidative DNA damage[J]. *Mut Res*, 2003, 543:67-86.
- [3] Madamanchi N R, Runge M S. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2007, 100:460-473.
- [4] Botto N, Berti S, Manfredi S, Al-Jabri A, Federici C, Clerico A, et al. Detection of mtDNA with 4977 bp deletion in blood cells and atherosclerotic lesions of patients with coronary artery disease[J]. *Mut Res*, 2005, 570:81-88.
- [5] Gensini G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51:606-607.
- [6] Lai L P, Tsai C C, Su M J, Lin J L, Chen Y S, Tseng Y Z, et al. Atrial fibrillation is associated with accumulation of aging-related common type mitochondrial DNA deletion mutation in human atrial tissue[J]. *Chest*, 2003, 123:539-544.
- [7] 唐春, 别平. 线粒体 DNA 的损伤及其对细胞的影响[J]. *第二军医大学学报*, 2006, 27:211-214.
- [8] Hudson G, Chinnery P F. Mitochondrial DNA polymerase-gamma and human disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15: R244-R252.
- [9] Roberto F. The role of mitochondria in ischemic heart disease[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1996, 28(Suppl 1):1-10.
- [10] Packard C J, O'Reilly D S, Caslake M J, McMahon A D, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343:1148-1155.

[本文编辑] 曹静