

## 中国上海汉族人群 NAD(P)H 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与脑卒中相关性

李洪涛, 顾 彬, 于芳苹, 赵迎春\*, 娄晓丽, 梁冬雨

(南京医科大学附属上海松江中心医院神经内科, 上海 201600)

**[摘要]** 目的:研究 NAD(P)H 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与脑卒中的相关性。方法:收集 118 例脑出血患者、125 例脑梗死患者和 147 例正常对照组,研究对象均来自上海地区汉族人群,3 组在年龄、性别构成比、体质指数(BMI)等基线指标均没有明显差异,分别进行血糖、血脂等各项指标的测定,用聚合酶链反应、限制性片段长度多态性分析(PCR-RFLP)和基因测序方法比较其在不同人群中的基因突变频率。结果:脑出血组、脑梗死组 CT + TT 基因型(9.3%、9.6%)和 T 等位基因(4.7%、5.2%),均明显高于对照组(2.0%和 1.0%, $P < 0.05$ ),脑梗死组中发现 1 例 TT 基因型,出血组与正常对照组均未发现 TT 基因型,与基因测序结果一致。采用二分类 Logistic 回归分析 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与脑出血的相关性( $\beta = 1.712$ , OR = 5.537, 95%CI: 1.120~27.381,  $P = 0.036$ ),与脑梗死的相关性( $\beta = 1.432$ , OR = 4.187, 95%CI: 0.934~18.774,  $P = 0.061$ ),表明 C242T 基因多态性可能是脑出血、脑梗死的危险因素。结论:NAD(P)H 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 多态性与脑出血、脑梗死均有一定的相关性,可能是脑卒中的一个危险因素。但与高血压和饮酒等传统危险因素相比,C242T 多态性对脑梗死的影响并不显著。

**[关键词]** 脑卒中;NAD(P)H 氧化酶;C242T;基因多态性

**[中图分类号]** R743.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2013)08-1081-06

**doi:**10.7655/NYDXBNS20130811

## The relationship between NAD(P)H oxidase p22phox C242T polymorphism and stroke in the population of Han nationality of Shanghai city

Li Hongtao, Gu Bin, Yu Fangping, Zhao Yingchun\*, Lou Xiaoli, Liang Dongyu

(Department of Neurology, Songjiang Hospital Affiliated to NJMU, Shanghai 201600, China)

**[Abstract]** **Objective:**To investigate the relationship between the NAD(P)H oxidase p22phox C242T gene polymorphism and stroke. **Methods:**In this study, 118 cases of cerebral hemorrhage, 125 cases of cerebral infarction and 147 healthy controls were included, all cases are Han people in Shanghai region of China. Three groups had same baseline features of age, sexual proportion and BMI. Fasting glucose, and serum lipids were tested. The genotype and allele frequencies of the p22phox C242T polymorphism were determined by polymemse chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and gene sequencing technology. **Results:**The CT+TT genotype frequencies in the cecebral hemorrhage group, cerebral infarction group and control group were 9.3%, 9.6% and 2.0%, respectively. T allele frequencies were 4.7%, 5.2%, and 1.0%, respectively. The CT genotype and T allele frequency of the cerebral hemorrhage group and cerebral infarction group were significant higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ), one TT genotype was found in cerebral infarction group, and no TT genotype was found in cecebral hemorrhage group and control group, which was consistent with the results of gene sequencing. Binary logistic regression analysis was used to determine the correlation of CT genotype, cerebral hemorrhage ( $\beta = 1.712$ , OR = 5.537, 95%CI: 1.120~27.381,  $P = 0.036$ ) and cerebral infarction ( $\beta = 1.432$ , OR = 4.187, 95%CI: 0.934~18.774,  $P = 0.061$ ), respectively. **Conclusion:**These results suggest that the NAD(P)H oxidase p22phox C242T polymorphism was associated with cerebral hemorrhage and cerebral infarction, maybe serve as a risk factor. But compared to the traditional dangerous factors such as hypertension and alcohol, the effect of the C242T polymorphism on the cerebral infarction was

**[基金项目]** 上海市卫生局科研基金资助项目(2010098);上海市松江区卫生局领先合作项目 A 类(2011LX03)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhaoyingchun9077@163.com

not significant.

[Key words] stroke; NAD(P)H oxidase; C242T; polymorphism

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(8): 1081-1086]

脑卒中(stroke)分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中,是由各种诱发因素引起脑内动脉狭窄、闭塞或破裂而造成急性脑血液循环障碍的疾病。其发病最常见的原因是高血压和动脉硬化等。流行病学研究表明,脑卒中的发病是遗传因素及各种传统危险因素之间相互作用的结果。近年来发现了许多与之相关的基因位点和多态性,其中包括 NAD(P)H 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因的多态性<sup>[1]</sup>,由于种族差异、技术条件、研究者的认识水平及样本量大小所限,目前 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与脑梗死的关系存在很大争议,研究得到了不同甚至相反的结论。但迄今国内外尚未见 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与脑出血相关性的报道。

本研究运用聚合酶链反应、限制性片段长度多态性和基因测序的方法,比较 C242T 等位基因在脑卒中患者和对照组中的阳性率,以明确我国汉族人群中 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与脑卒中的相关性。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

脑梗死组:2010年7月~2012年12月入住上海市松江中心医院神经内科的脑梗患者共125例,其中男67例,女58例,年龄36~94岁,平均年龄(65.42 ± 11.65)岁;其中患高血压者79例,患糖尿病患者10例。脑出血组:2010年7月~2012年12月入住上海市松江中心医院神经内科的脑出血患者共118例,其中男70例,女48例,年龄27~97岁,平均年龄(66.28 ± 14.53)岁;其中患高血压者81例,糖尿病患者18例。正常对照组:无血缘关系的上海市松江中心医院健康体检人员147例,病史询问无脑卒中家族史,无肝、肾、血液病、自身免疫性疾病和甲状腺病史,男88例,女59例,年龄45~95岁,平均年龄(65.22 ± 9.69)岁;其中患高血压者44例,糖尿病患者9例。所有研究对象均为中国上海地区汉族人。

所有研究对象均行头颅CT和(或)MRI明确诊断,符合1996年第四届全国脑血管病会议修订的诊断标准,并排除最近有颅脑损伤、肿瘤、手术、外伤、自身免疫性疾病及严重心、肺、肾等疾病的患者,

并行血糖、血脂等检查。诊断标准:高血压:≥140/90 mmHg 或正服用降压药物;糖尿病:空腹血糖≥7.0 mmol/L 或正服用降血糖药物;吸烟饮酒:正在吸烟饮酒或有吸烟饮酒史;高脂血症:血清胆固醇(CHOL)≥5.2 mmol/L、甘油三酯(TG)≥2.3 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)≥1.8 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)≥4.9 mmol/L、载脂蛋白A(ApoA)≥2.25 g/L、载脂蛋白B(ApoB)≥1.33 g/L 或正服用降血脂药。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 PCR-RFLP 反应

抽取患者静脉血2 ml, EDTA 抗凝管抗凝,置于-80℃冰箱中保存。提取DNA(采用美国OMEGA公司的基因提取试剂盒),进行PCR-RFLP反应。引物序列:上游引物5'-TGCTTGTGGGTAAACCAAG-GCCGGTG-3',下游引物5'-AACACTGAGGTAAGT-GGGGGTGGCTCCTGT-3'。PCR反应体系:2 × PCR Mixture 25 μl,上下游引物各1 μl, DNA模板15 μl, ddH<sub>2</sub>O 8 μl,总体积50 μl。PCR反应条件:95℃预变性3 min后,95℃变性30 s,65.5℃退火30 s,72℃延伸45 s,共30个循环。最后72℃末次延伸10 min。取15 μl酶切产物加6 × DNA loading Dye 3 μl, 1.5%琼脂糖凝胶加入溴化乙锭染色,电泳,在紫外分析仪上检测酶切结果。

酶切体系:10 × Buffer Tango 2 μl,内切酶Ras I 1 μl, PCR产物10 μl,加双蒸水至20 μl,37℃恒温孵育16 h,取15 μl酶切产物加6 × DNA loading Dye 3 μl,2%琼脂糖凝胶加入溴化乙锭染色,电泳,在紫外分析仪上检测酶切结果。

#### 1.2.2 测序分析

对PCR产物进行核苷酸序列检测(由上海基尔顿生物公司进行检测)。

### 1.3 统计学方法

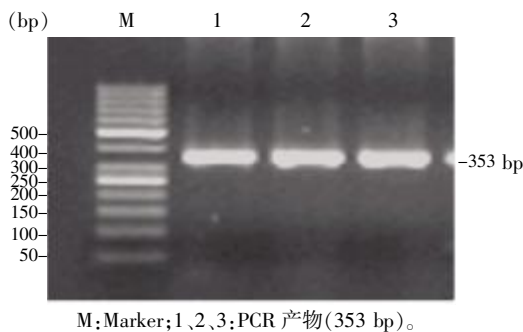
采用SPSS17.0统计软件进行分析,计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组之间的比较采用独立样本t检验;计数资料的比较用 $\chi^2$ 检验,各基因频率和等位基因频率 Hardy-Weinberg 平衡用 $\chi^2$ 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。采用二分类 Logistic 回归筛选危险因素, $\beta > 0$ 时,OR值 $>1$ , $P \leq$

0.05 说明该因素是脑梗死的一个危险因子。

## 2 结果

### 2.1 p22phox 亚基 C242T 基因 PCR 结果

对 p22phox 亚基 C242T 基因进行 PCR 扩增, PCR 产物为 353 bp 片断的条带(图 1)。



M:Marker; 1、2、3:PCR 产物(353 bp)。

图 1 NAD(P)H 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因 PCR 产物电泳结果

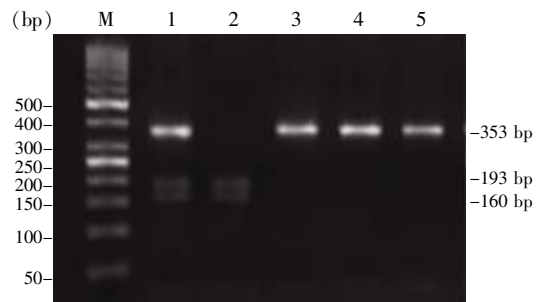
Figure 1 The electrophoresis result of NAD (P) H oxidase p22phox subunit C242T gene PCR products

### 2.2 p22phox 亚基 C242T 基因酶切结果

对 PCR 产物用限制性内切酶 *Rsa* I 酶切, p22phox 亚基 C242T 基因多态性可导致“GCAC”转变成“GTAC”序列,被 *Rsa* I 特异性识别并切割:CT 基因型 1 条等位基因可被切开,另 1 条不能被切开,电泳出现 353 bp、193 bp 和 160 bp 3 条片断;CC 基

因型 2 条等位基因均不能被切开,电泳时只有 1 条 353 bp 片断;TT 基因型 2 条等位基因均被切开,电泳呈现 160 bp 和 193 bp 2 条片断(图 2)。

对照组共有 CC 基因型 144 例,CT 基因型 3 例,TT 基因型 0 例;脑梗组共有 CC 基因型 113 例,CT 基因型 11 例,TT 基因型 1 例;脑出血组共有 CC 基因型 107 例,CT 基因型 11 例,TT 基因型 0 例。



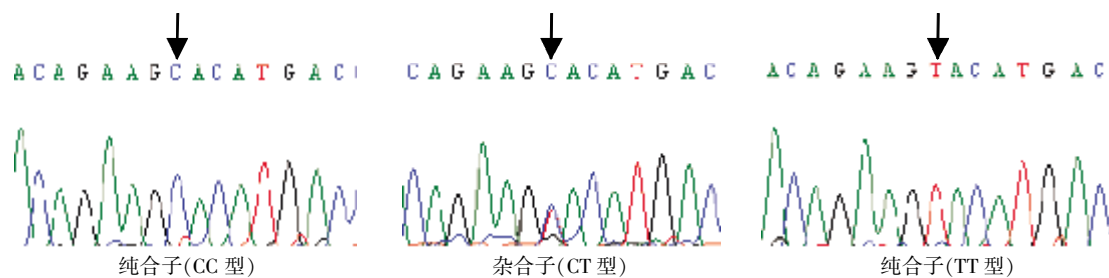
M:Marker; 1:CT 基因型 (353 bp、193 bp 和 160 bp); 2:TT 基因型 (160 bp 和 193 bp); 3、4、5:CC 基因型(353 bp)。

图 2 NAD(P)H 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因 PCR 产物限制性酶切结果

Figure 2 The enzyme digestion result of NAD (P)H oxidase p22phox subunit C242T gene

### 2.3 核苷酸序列检测结果

根据酶切结果分别取 CC、CT、TT 基因型 PCR 产物,对 PCR 产物的碱基序列进行测定,箭头所示即为基因突变位点,与酶切电泳结果匹配(图 3)。



箭头显示处即为基因多态性位点,纯合型为多态性位点处出现单条测序峰,杂合型则出现 2 条测序峰。

图 3 NADPH 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因测序图

Figure 3 The sequencing result of NAD (P) H oxidase p22phox subunit C242T gene

### 2.4 脑梗死组、脑出血组与对照组间各基因频率和基因频率 Hardy-Weinberg 平衡的 $\chi^2$ 检验

脑梗死组、脑出血组与对照组间各基因频率和基因型频率符合 Hardy-Weinberg 平衡 ( $P > 0.05$ ),表明本研究群体在各基因位点上的分布频率均符合遗传平衡,具有群体代表性。

### 2.5 脑梗死组、脑出血组与对照组临床资料对比

三组在性别、年龄、BMI 等一般临床资料构成上

无显著性差异( $P > 0.05$ ),具有可比性;脑出血组、脑梗死组与对照组相比 CT + TT 基因型 (9.3%、9.6% vs 2.0%) 和 T 等位基因(4.7%、5.2% vs 1.0%)均有统计学差异( $P < 0.05$ ,表 1)。

### 2.6 脑梗死组、脑出血组与对照组 C242T 基因型之间基本临床资料比较

p22phox 亚基 C242T 各基因型之间的基本临床资料和血脂比较,CT + TT 基因型甘油三酯高于 CC

表1 研究对象的临床资料比较

Table 1 Clinical characteristic of patients and controls

指 标	对照组 (n=147)	脑梗死组 (n=125)	脑出血组 (n=118)	脑梗死组与对照组比较		脑出血组与对照组比较	
				F/ $\chi^2$ 值	P 值	F/ $\chi^2$ 值	P 值
男性[n(%)]	88(59.9)	67(53.6)	70(59.3)	1.081 <sup>a</sup>	0.298	0.008 <sup>a</sup>	0.929
年龄(岁)	65.22 ± 9.69	65.42 ± 11.65	66.28 ± 14.53	3.360	0.878	22.922	0.481
BMI	23.78 ± 2.28	23.72 ± 2.21	23.64 ± 2.62	1.063	0.810	1.989	0.639
收缩压(mmHg)	135.29 ± 19.67	145.90 ± 19.74	163.09 ± 27.68	0.311	0.000	19.269	0.000
舒张压(mmHg)	81.14 ± 10.17	83.97 ± 11.15	92.67 ± 16.08	2.193	0.030	27.079	0.000
血糖(mmol/L)	6.01 ± 2.14	5.95 ± 2.37	6.80 ± 3.02	0.638	0.802	8.494	0.015
TG(mmol/L)	1.33 ± 0.75	1.38 ± 0.76	1.73 ± 1.07	0.000	0.602	6.680	0.000
CHOL(mmol/L)	4.59 ± 0.98	4.55 ± 0.98	4.48 ± 0.94	0.017	0.702	0.019	0.357
HDL-C(mmol/L)	1.34 ± 0.34	1.19 ± 0.31	1.35 ± 0.42	2.816	0.000	5.181	0.886
LDL-C(mmol/L)	3.00 ± 0.88	3.07 ± 0.90	2.82 ± 0.79	0.035	0.541	0.676	0.086
ApoA(g/L)	1.38 ± 0.27	1.22 ± 0.25	1.34 ± 0.33	1.271	0.000	5.693	0.204
ApoB(g/L)	0.94 ± 0.25	0.96 ± 0.29	0.88 ± 0.26	3.784	0.507	0.710	0.090
吸烟[n(%)]	19(12.9)	29(23.2)	29(24.6)	4.907 <sup>a</sup>	0.027	5.991 <sup>a</sup>	0.014
饮酒[n(%)]	23(15.6)	34(27.2)	35(29.7)	5.444 <sup>a</sup>	0.020	7.520 <sup>a</sup>	0.006
高血压[n(%)]	44(29.9)	79(63.2)	81(68.6)	30.183	0.000	39.364 <sup>a</sup>	0.000
C24T 基因型[n(%)]				7.430 <sup>a</sup>	0.008	6.935 <sup>a</sup>	0.011
CC	144(98.0)	113(90.4)	107(90.7)				
CT	3(2.0)	11(8.8)	11(9.3)				
TT	0(0)	1(0.8)	0(0)				
C24T 等位基因[n(%)]				8.268 <sup>a</sup>	0.005	6.747 <sup>a</sup>	0.012
C	291(99.0)	237(94.8)	225(95.3)				
T	3(1.0)	13(5.2)	11(4.7)				

a 为  $\chi^2$  值, 余为 F 值。

基因型组, 有统计学差异 ( $P < 0.05$ , 表 2), 其余参数无差异 ( $P > 0.05$ ), 表明 C242T 基因多态性可能导致血清中甘油三酯升高。

## 2.7 脑出血、脑梗死危险因素的二分类 Logistic 回归分析

将收集的 16 项临床及实验资料采用二分类逐步向后 Logistic 回归进行分析表明: p22phox 亚基 C242T 基因发生突变可能是脑出血的一个危险因素 ( $\beta = 2.114$ , OR = 8.282, 95%CI: 1.484~46.146, 表3)。

收缩压、舒张压、血糖、甘油三酯、高血压病史和吸烟史也是影响脑出血的危险因素。

将收集的脑梗死患者与正常对照组的 16 项临床及实验资料采用二分类逐步向后 Logistic 回归进行分析, 结果表明: p22phox 亚基 C242T 基因发生突变可能是脑梗死的一个危险因素 ( $\beta = 1.432$ , OR = 4.187, 95%CI: 0.934~18.774, 表 4)。收缩压、高血压病史和饮酒史也是影响脑出血的危险因素, 而高密度脂蛋白是脑梗死的保护因素。

表2 p22phox 亚基 C242T 基因型之间基本临床资料和血脂比较

Table 2 Clinical characteristics and levels of serum lipid of subjects with CC, TT or TC genotype ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	CC 基因型	CT + TT 基因型	F 值	P 值
BMI	23.74 ± 2.40	23.30 ± 3.01	0.189	0.512
收缩压(mmHg)	147.47 ± 26.84	151.36 ± 35.58	2.878	0.605
舒张压(mmHg)	86.10 ± 14.04	89.00 ± 18.96	4.646	0.465
血糖(mmol/L)	6.40 ± 2.66	5.89 ± 1.24	1.235	0.478
TG(mmol/L)	1.48 ± 0.92	1.99 ± 1.02	1.306	0.048
CHOL(mmol/L)	4.55 ± 0.97	4.54 ± 0.70	2.879	0.980
HDL-C(mmol/L)	1.34 ± 0.38	1.36 ± 0.33	1.441	0.836
LDL-C(mmol/L)	2.92 ± 0.86	2.95 ± 0.64	1.936	0.902
ApoA(g/L)	1.37 ± 0.30	1.29 ± 0.25	1.286	0.317
ApoB(g/L)	0.91 ± 0.25	0.89 ± 0.22	0.470	0.728

表 3 脑出血危险因素的二分类逐步向后 Logistic 回归分析

Table 3 Analysis of ICH risk factors with binary logistic regression analysis

因素	$\beta$ 值	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	0.443	0.247	3.211	0.073	1.557	0.959~2.527
性别	-0.678	0.354	3.664	0.056	0.508	0.254~1.016
收缩压	0.696	0.215	10.498	0.001	2.007	1.317~3.058
舒张压	0.548	0.251	4.775	0.029	1.730	1.058~2.828
吸烟史	1.147	0.451	6.459	0.011	3.149	1.300~7.627
高血压病史	0.983	0.331	8.796	0.003	2.672	1.396~5.115
甘油三酯	1.072	0.522	4.291	0.040	2.921	1.050~8.122
血糖	1.053	0.429	6.016	0.014	2.865	1.236~6.644
C242T	1.712	0.815	4.405	0.036	5.537	1.120~27.381

表 4 脑梗死危险因素的二分类逐步向后 Logistic 回归分析

Table 4 Analysis of cerebral infarction risk factors with binary logistic regression analysis

因素	$\beta$ 值	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
性别	-0.530	0.306	2.989	0.084	0.589	0.323~1.073
收缩压	0.489	0.167	8.610	0.003	1.630	1.176~2.259
高密度脂蛋白	-1.240	0.601	4.263	0.039	0.289	0.089~0.939
饮酒	0.966	0.378	6.528	0.011	2.627	1.252~5.511
高血压病史	0.766	0.300	6.502	0.011	2.151	1.194~3.874
C242T	1.432	0.766	3.500	0.061	4.187	0.934~18.774

### 3 讨论

NAD(P)H 氧化酶是中性粒细胞和血管系统中活性氧的主要来源, Guzik 等<sup>[8]</sup>对冠心病患者隐静脉中的超氧阴离子进行了检测, 发现过多的超氧阴离子可能是由 NADPH 氧化酶产生的。活性氧是心脑血管疾病发病的重要因素<sup>[2]</sup>: ①活性氧刺激内皮细胞及内皮祖细胞释放血管细胞黏附分子、单核细胞趋化因子等细胞因子, 使单核细胞向血管壁聚集, 影响内皮祖细胞的动员、迁移、增殖及分化功能, 形成泡沫细胞<sup>[3]</sup>; ②NAD(P)H 氧化酶产生超氧自由基 ( $O_2^{\cdot-}$ ), 能与一氧化氮迅速反应生成活性更强的亚硝基过氧化物 ( $OONO^{\cdot-}$ )<sup>[4]</sup>,  $OONO^{\cdot-}$  是参与不饱和脂肪酸过氧化反应和蛋白质硝化反应, 并通过调节平滑肌基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9 的活性<sup>[5]</sup>, 最终导致内皮依赖性舒血管作用消失; ③活性氧可使细胞膜脂质过氧化、促进磷脂酶活化, 磷脂酶活化水解膜磷脂导致膜结构和功能破坏<sup>[6]</sup>, 进而引起胞内容物外漏; ④活性氧可减少 ATP 生成, 导致线粒体的功能抑制, 使细胞的能量代谢障碍加重。此外 NAD(P)H 氧化酶生成的  $O_2^{\cdot-}$  能够影响血小板的活化, 促进血小板在内皮细胞的血栓部位聚集、黏附从而促使血管壁血栓的形成<sup>[7-8]</sup>。因此它与血管性疾病的发生有密切关系。

研究发现 NAD(P)H 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 的变异可影响到 NADPH 氧化酶的活性, 导致活性氧的生成增加, 促进心脑血管疾病的发生。但目前 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与冠心病、缺血性脑卒中的关系存在很大争议, 由于种族差异、技术条件、研究者的认识水平及样本量大小所限, 研究得到了不同甚至相反的结论。Ito 等<sup>[9]</sup>研究认为 C242T 多态性是缺血性脑卒中的一个独立危险因素。但 Ago 等<sup>[10]</sup>对脑梗死患者和正常对照组 C242T 基因的多态性进行研究揭示 CT+TT 基因型与脑梗死无关; Zafari 等<sup>[11]</sup>对有动脉血管疾病的患者进行了 NAD(P)H 氧化酶 p22phox C242T 位点分析, 发现老年患者中冠心病发病程度及血管内皮功能失调与 NAD(P)H 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因无关。Saha 等<sup>[12]</sup>对 154 名亚洲印度人和 167 名中国人 C242T 基因多态性研究显示亚洲印度人 T 等位基因频率高于中国人, 提示 C242T 多态性与种族有关, 也表明不同种族人群心脑血管疾病的发病机制存在差异。国内学者对 C242T 基因多态性与心脑血管疾病的相关性也进行了研究, 张晨<sup>[13]</sup>、宋玉强等<sup>[14]</sup>分别对青岛地区人群 NAD(P)H 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因多态性进行研究, 认为 C242T 基因多态性可能是脑梗死及短暂性脑缺血发作的一个危险因素。

本文对 NAD(P)H 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与脑卒中相关性进行研究,发现在性别、年龄、体重指数等一般资料匹配情况下,脑出血组、脑梗死组 CT + TT 基因频率和 T 等位基因频率均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ),有统计学差异。采用二分类逐步向后 Logistic 回归分别对脑出血组、脑梗死组及对照组的 16 项危险因素进行分析表明:① p22phox 亚基 C242T 基因多态性可能是脑出血的一个危险因素 [ $\beta = 2.114, OR = 8.282, 95\%CI(1.484 \sim 46.146)$ ]; ② p22phox 亚基 C242T 基因多态性可能是脑梗死的一个危险因素 [ $\beta = 1.432, OR = 4.187, 95\%CI(0.934 \sim 18.774)$ ],但与高血压病和饮酒史等危险因素相比,p22phox 亚基 C242T 基因多态性对脑梗死的影响并不显著。此外,通过对 p22phox 亚基 CC、CT + TT 基因型之间基本临床资料比较发现,CT + TT 基因型成员的甘油三酯升高,由此推测 p22phox 亚基 C242T 基因多态性可能影响甘油三酯代谢,进而引起脑卒中发病<sup>[15-17]</sup>。

综上所述,NAD(P)H 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与脑出血、脑梗死均有一定的相关性,可能是脑卒中的一个危险因素。但与高血压和饮酒等传统危险因素相比,C242T 多态性对脑梗死的影响并不显著。

#### [参考文献]

- [1] Inoue N, Kawashima S, Kanazawa K, et al. Polymorphism of the NADH/NADPH oxidase p22 phox gene in patients with coronary artery disease [J]. *Circulation*, 1998, 97 (2): 135-137
- [2] Manzanero S, Santro T, Arumugam TV. Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: Sources and contribution to cell injury [J]. *Neurochem Int*, 2013, 62(5): 712-718
- [3] Papaharalambus CA, Griendling KK. Basic mechanisms of oxidative stress and reactive oxygen species in cardiovascular injury [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 7(2): 48-54
- [4] 朱水兵, 蒋敏海. 短暂性脑缺血后 TrkB 与 NO 产生的关系 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2011, 31 (8): 1138-1141
- [5] 刘庆萍, 吴岩峰, 王 辉. 基质金属蛋白酶 9 及其组织型抑制剂 1 水平与老年脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度的关系 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2012, 32(11): 1570-1574
- [6] Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease [J]. *Am J Med*, 1991, 91(3c): 14S-22S
- [7] 赵晓民, 秦树存. 血小板氧化应激和动脉粥样硬化 [J]. *生理科学进展*, 2011, 42(1): 33-38
- [8] Guzik B, Chwala M, Matusik P, et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human varicose veins [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2011, 121(9): 279-286
- [9] Ito D, Murata M, Watanabe K, et al. C242T polymorphism of NADPH oxidase p22 PHOX gene and ischemic cerebrovascular disease in the Japanese population [J]. *Stroke*, 2000, 31(4): 936-939
- [10] Ago T, Kuroda J, Kamouchi M, et al. Pathophysiological roles of nADPH oxidase/nox family proteins in the vascular system-review and perspective [J]. *Circ J*, 2011, 75 (8): 1791-1800
- [11] Zafari AM, Davidoff MN, Austin H, et al. The A640G and C242T p22 (phox) polymorphisms in patients with coronary artery disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2002, 4 (4): 675-680
- [12] Saha N, Sanghera DK, Kamboh MI. The p22phox polymorphism C242T is not associated with CHD risk in Asian Indians and Chinese [J]. *Eur J Clin Invest*, 1999, 29(12): 999-1002
- [13] 张 晨, 宋玉强, 张晓兰, 等. NAD(P)H 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与颈动脉粥样硬化 [J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(1): 25-28
- [14] 宋玉强, 邹宏丽, 张 晨. NAD(P)H 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与短暂性脑缺血发作关系的研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2008, 7(12): 1217-1219
- [15] González S, Fernández O, Fernández R, et al. Association between blood lipids and types of stroke [J]. *MEDICC Rev*, 2008, 10(2): 27-32
- [16] Eun MY, Seo WK, Lee J, et al. Age-dependent predictors for recurrent stroke: the paradoxical role of triglycerides [J]. *Eur Neurol*, 2013, 69(3): 171-178
- [17] Maskey A, Parajuli M, Kohli SC. A study of risk factors of stroke in patients admitted in Manipal Teaching Hospital, Pokhara [J]. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2011, 9(36): 244-247

[收稿日期] 2013-04-19