

云南汉族人群脂联素基因启动子区多态性与宫颈癌的相关性*

张禹^{1,2}, 严志凌³, 史荔^{1,2}, 杨宏英³, 杨家方^{1,2}, 俞建昆^{1,2}, 张新文^{1,2}, 刘舒媛^{1,2}, 李传印^{1,2}, 姚宇峰^{1,2**}

(1. 中国医学科学院 & 北京协和医学院 医学生物学研究所, 云南 昆明 650118; 2. 云南省重大传染病疫苗研发重点实验室, 云南 昆明 650118; 3. 昆明医科大学附属第三医院, 云南 昆明 650106)

[摘要] 目的: 探讨脂联素基因启动子区单核苷酸多态(SNP)与宫颈癌的相关性。方法: 选取云南地区汉族女性人群中宫颈癌患者 395 例组为癌症组、癌前病变者 131 例为癌前病变组, 正常健康体检者 685 例作为对照组, 采用 TaqMan 探针基因分型方法对 3 组人群外周血 DNA 中脂联素基因启动子区的 3 个 SNP 位点 rs266730(G > A)、rs266729(C > G) 和 rs16861194(A > G) 进行基因分型, 并构建单倍型, 评估上述 3 个 SNP 位点及单倍型与宫颈癌的相关性。结果: 癌症组、癌前病变组及对照组间脂联素基因启动子区的 3 个 SNP 位点 rs266730(G > A)、rs266729(C > G) 和 rs16861194(A > G) 的基因频率和等位基因频率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); rs266730(G > A)、rs266729(C > G) 和 rs16861194(A > G) 构建的单倍型频率在癌症组、癌前病变组和对照组中的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 在云南汉族女性群体中, 脂联素基因启动子区的 rs266730(G > A)、rs266729(C > G) 和 rs16861194(A > G) 3 个 SNP 位点多态性与宫颈癌的发生无关。

[关键词] 宫颈肿瘤; 癌前状态; 多态性, 单核苷酸; 基因型; 脂联素

[中图分类号] R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2016)07-0770-05

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2016.07.006

Study of Correlation Between SNPs in Adiponectin Gene Promoter Region and Occurrence and Development of Cervical Cancer in Yunnan Han Population

ZHANG Yu^{1,2}, YAN Zhiling³, SHI Li^{1,2}, YANG Hongying³, YANG Jiafang^{1,2}, YU Jiankun^{1,2},
ZHANG Xinwen^{1,2}, LIU Shuyuan^{1,2}, LI Chuanyin^{1,2}, YAO Yufeng^{1,2}

(1. Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Kunming 650118, Yunnan, China; 2. Yunnan Key Laboratory of Vaccine Research & Development on Severe Infectious Disease, Kunming 650118, Yunnan, China; 3. The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650106, Yunnan, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the adiponectin gene promoter region with the occurrence and development of cervical cancer in Yunnan Han population. **Methods:** 395 patients with cervical cancer were enrolled as cancer group, 131 patients of precancerous lesion as CIN III group and 685 healthy individuals as control group. Three SNPs in the promoter region of adiponectin gene including rs266730 (G > A), rs266729 (C > G) and rs16861194 (A > G) were genotyped by TaqMan method. The haplotypes were constructed and the association of these three SNPs and haplotypes with the occurrence and development of cervical cancer was analyzed. **Results:** In terms of both the allelic and genotypic frequency, these three SNPs

* [基金项目] 国家自然科学基金项目(31270030; 81573206); 协和青年基金(3332015149); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(2013FB169); 云南省妇科肿瘤内设研究机构中心(2014NS032); 中国医学科学院病原生物学研究所基本科研业务费项目(2012IPB107)

** 通信作者 E-mail: leoyyf@gmail.com

网络出版时间: 2016-07-17 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20160717.1318.008.html>

(rs266730, rs16861194 and rs266729) showed no statistically significant difference between cancer group, CIN III group and control group ($P > 0.05$). The frequencies of haplotypes constructed by rs266730 (G > A), rs266729 (C > G) and rs16861194 (A > G) also showed no statistically significant difference between cancer group, CIN III group and control group ($P > 0.05$). **Conclusion:** These three SNPs in the adiponectin gene promoter region are not associated with the occurrence and development of cervical cancer in the Han population in Yunnan province.

[**Key words**] cervical cancer; precancerous condition; polymorphisms, single nucleotide; genotype; adiponectin

女性肿瘤中宫颈癌的发病率仅次于乳腺癌,每年约有超过 500 000 的新发病例,病死率为 50.36%,有近 90% 的宫颈癌发生在发展中国家,而中国每年约有 13.5 万新发病例,占世界新发病例的 30%^[1]。现已证实许多单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)位点可能会引起基因功能的改变,与宫颈癌的发生、发展密切相关^[2]。脂联素是一种主要由白色脂肪组织分泌的多肽类激素,与代谢密切相关,可抑制炎症因子的产生,对抗氧化应激,从而阻止恶性肿瘤的进展^[3]。研究表明体内循环脂联素水平与结直肠癌^[4]、胃癌^[5]、乳腺癌^[6]、前列腺癌^[7-8]等癌症的患病风险存在负相关。Harak 和 Vasseur 等^[9-10]对在日本和法国人群检测脂联素基因组时发现,脂联素基因启动子区有三个高频的 SNP 位点分别为 -11426A > G (rs16861194)、-11391G > A (rs17200539) 和 -11377C > G (rs266729)。Laumen 等^[11]发现脂联素基因启动子区的 SNP -11426A > G (rs16861194) 和 -11377C > G (rs266729) 可以调控启动子的活性,这些变异会影响脂联素水平,本课题组前期研究发现,云南汉族人群脂联素基因启动子区位点 -11426A > G (rs16861194)、-11377C > G (rs266729) 和 -12140G > A (rs266730) 的变异频率均大于 1%。有研究报道肺癌患者中 rs266730 (G > A) 的分布与正常人存在差异, A 基因是肺癌的保护性基因^[12]。本研究选取脂联素基因启动子区 3 个 SNP 位点 rs266730 (G > A)、rs266729 (C > G) 和 rs16861194 (A > G) 进行基因分型及单倍型构建,以正常人群作为对照,对癌前病变与宫颈癌患者进行分层分析,探讨脂联素基因启动子区 SNP 位点在宫颈癌发生发展中的作用。

1 材料与方法

1.1 标本来源

根据“知情同意”原则,随机选取 2012 年 10

月~2016 年 2 月住院确诊为宫颈癌患者及癌前病变患者 526 例作为病例组。宫颈癌患者 395 例作为癌症组,鳞癌 344 例,腺癌 46 例,鳞腺癌 5 例;癌前病变患者 131 例作为癌前病变组。诊断标准依据《临床诊疗指南-妇产科学分册》,年龄 30~75 岁,采用 FIGO 分期系统对宫颈癌进行临床分期。排除术前接受放化疗等抗肿瘤治疗的病例,排除患有其他恶性肿瘤或合并心血管疾病、糖尿病、肝炎、肾病等疾病的患者及资料不全者。2013 年 10 月~2015 年 10 月 685 例正常体检者作为对照组,30~75 岁,HPV 检测为阴性无宫颈病变的健康女性。病例组与对照组年龄比较,差异无统计学意义 ($t = -1.557, P > 0.05$)。所有被检者均为居住于云南地区,彼此无血缘关系的汉族个体。

1.2 方法

1.2.1 基因组 DNA 提取 采集所有被检者空腹静脉血 5 mL,用 EDTA 或肝素抗凝,使用 QIAGEN 血基因组 DNA 小量试剂盒提取 DNA,并以超微量紫外可见分光光度计 (ND-2000, 美国 ThermoScientific 公司) 检测 DNA 的浓度和纯度。

1.2.2 标准品 以 3 个已知基因型(野生纯合子、突变纯合子、杂合子)的样品作为标准对照(均为本课题组经基因测序样本验证), SNP - rs266730 (G > A) 样本的野生纯合子、突变纯合子、杂合子的基因型分别是 GG、AA 及 AG, rs266729 (C > G) 为 CC、GG 及 CG, rs16861194 为 (A > G) AA、GG 及 AG。在每次进行 TaqMan 探针荧光定量 PCR 检测 SNP 位点的基因分型时,标准对照样品与待分型样品统一进行检测并分型。

1.2.3 基因分型检测 采用 TaqMan 探针荧光定量 PCR 方法检测 SNP 位点的基因分型(罗氏 LightCycler 480 实时荧光定量 PCR 仪), TaqMan 探针、引物和 SNP 分型试剂 (TaqMan Genotyping Master Mix) 均购自美国 ABI 公司,针对每个 SNP 位点所设计的 2 条探针分别用 VIC 和 FAM 荧光标记。

rs266730 (G > A)、rs266729 (C > G) 及 rs16861194 (A > G) 引物序列根据在美国 ABI 公司网站 (<http://www.appliedbiosystems.com>) 的 ID 号 (AHZAH26、C_2412786_10 及 C_3318775_10) 合成。PCR 反应体积为 10 μ L, 反应条件 95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min, 92 $^{\circ}$ C 变性 15 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 1 min, 共 40 个循环, 40 $^{\circ}$ C 长延伸 5 min。以 3 个已知基因型的标准样品作为对照。结果采用罗氏 LightCycler 480 基因分型软件 (LCS480 1.5.1.62) 进行分析和基因分型。对部分 TaqMan 分型结果进行测序验证。

1.3 统计学方法

Hardy-Weinberg 平衡检验样品的代表性。对照组和病例组年龄采用 *t* 检验, 癌症组、癌前病变组和对照组性别差异以及脂联素基因启动子区 SNP 位点基因型和等位基因频率差异采用 χ^2 检验。SHEsis 软件程序计算连锁不平衡, 用 *D* 表示, *D* 值为 0 时, 连锁完全平衡; *D* 值为 1 时, 连锁完全不平衡; $D' > 0.8$ 时, 认为存在连锁。构建脂联素基因启动子区域的 3 个 SNP 位点的单倍型^[13-14], 并用 χ^2 检验检测单倍型频率在癌症组、癌前病变组与对照组之间的差异, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脂联素基因 SNPs 位点的等位基因与基因型频率

Hardy-Weinberg 平衡检验结果表明, 脂联素基

因启动子区 3 个 SNP 位点在病例组和对照组中的基因型分布全部符合 Hardy-Weinberg 平衡 (表 1), 提示所用样本具有群体代表性。癌症组、癌前病变组和对照组中 rs266730 (G > A)、rs266729 (C > G) 及 rs16861194 (A > G) 3 个 SNPs 等位基因分别以 G、C 及 A 为主, 基因型以 GG、CC 及 AA 为主; 脂联素基因 3 个 SNPs 位点等位基因和基因型频率在癌症组、癌前病变组和对照组间比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 见表 2。

2.2 脂联素基因 SNPs 位点连锁不平衡检测

连锁不平衡分析显示, 癌症组与对照组比较, rs266729 (C > G) 与 rs266730 (G > A)、rs266729 (C > G) 与 rs16861194 (A > G) 间存在强连锁 (*D'* = 0.870、0.903), rs266730 (G > A) 与 rs16861194 (A > G) 关联不明显 (*D'* = 0.665); 在癌症组与癌前病变组的比较中, rs266729 (C > G) 与 rs266730 (G > A)、rs266729 (C > G) 与 rs16861194 (A > G) 及

表 1 病例组与对照组本 3 个 SNP 位点 Hardy-Weinberg 平衡检验

Tab. 1 The test of Hardy-Weinberg of 3 polymorphisms sites in adiponectin gene promoter in the case group and the control group

SNP 位点	病例组		对照组	
	χ^2	<i>P</i>	χ^2	<i>P</i>
rs266730	2.566	0.109	2.121	0.145
rs266729	3.678	0.055	0.331	0.565
rs16861194	1.986	0.159	1.104	0.293

表 2 癌症组、癌前病变组和对照组脂联素基因启动子区 3 个 SNP 位点的基因频率及等位基因频率分布

Tab. 2 Comparison of genotypic and allelic frequencies of three SNPs in adiponectin gene promoter in the cancer group, CIN III group and the control group

SNP 位点	组别	基因型频率 (<i>n</i> , %)			等位基因频率 (<i>n</i> , %)	
		AA	AG	GG	A	G
rs266730	癌症组	8 (2.0)	72 (18.2)	315 (79.7)	88 (11.1)	702 (88.9)
	癌前病变组	2 (1.5)	24 (18.3)	105 (80.2)	28 (10.7)	234 (89.3)
	对照组	13 (1.9)	132 (19.3)	540 (78.8)	158 (11.5)	1212 (88.5)
rs266729	癌症组	218 (55.2)	145 (36.7)	32 (8.1)	581 (73.5)	209 (26.5)
	癌前病变组	76 (58.0)	42 (32.1)	13 (9.9)	194 (74.0)	68 (26.0)
	对照组	360 (52.6)	269 (39.3)	56 (8.2)	989 (72.2)	381 (27.8)
rs16861194	癌症组	287 (72.8)	95 (24.2)	12 (3.0)	669 (84.9)	119 (15.1)
	癌前病变组	101 (77.1)	27 (20.6)	3 (2.3)	229 (87.4)	33 (12.6)
	对照组	493 (72.0)	172 (25.1)	20 (2.9)	1158 (84.5)	212 (15.5)

rs266730 (G > A) 与 rs16861194 (A > G) 间存在强连锁 ($D' = 0.906, 0.822, 0.803$); 癌前病变组与对照组比较, rs266729 (C > G) 与 rs266730 (G > A)、rs266729 (C > G) 与 rs16861194 (A > G) 存在强连锁 ($D' = 0.901, 0.999$), rs266730 (G > A) 与 rs16861194 (A > G) 关联不明显 ($D' = 0.668$)。

表 3 构建的脂联素基因启动子区 3 个 SNP 位点的单倍型在癌症组与癌前病变组中的分布

Tab. 3 Distribution of the constructed haplotypes of the three SNPs in adiponectin gene promoter in the cancer group and CIN III group

单倍型	癌症组 (%)	癌前病变组 (%)	对照组 (%)	癌症组 VS 对照组			癌前病变组 VS 对照组		
				χ^2	<i>P</i>	危险度 [95% 可信区间]	χ^2	<i>P</i>	危险度 [95% 可信区间]
rs266730 - rs266729									
AC	84.55(10.7)	27.99(10.7)	152.63(11.1)	0.096	0.756	0.956[0.722~1.267]	0.056	0.813	0.950[0.620~1.455]
AG ⁽¹⁾	3.45(0.4)	0.01(0.0)	5.37(0.4)						
GC	496.45(62.8)	166.01(63.4)	836.37(61.0)	0.707	0.400	1.081[0.902~1.296]	0.400	0.527	1.092[0.831~1.437]
GG	205.55(26.0)	67.99(26)	375.63(27.4)	0.491	0.484	0.931[0.764~1.136]	0.275	0.600	0.923[0.683~1.246]
rs266729 - rs16861194									
CA	468.10(59.4)	161.01(61.5)	777.08(56.7)	2.116	0.146	1.142[0.955~1.365]	2.014	0.156	1.216[0.928~1.595]
GA	111.90(14.2)	32.99(12.6)	211.92(15.5)	0.506	0.477	0.914[0.713~1.171]	1.427	0.232	0.787[0.531~1.167]
CG	200.90(25.5)	67.99(26)	380.92(27.8)	1.09	0.296	0.899[0.737~1.098]	0.379	0.538	0.910[0.674~1.229]
GG ⁽¹⁾	7.10(0.9)	0.01(0.0)	0.08(0.0)						

⁽¹⁾代表群体单倍型出现频率 < 3% 时, 不进行统计学分析

表 4 脂联素基因启动子区 3 个 SNP 位点单倍型在癌症组和癌前病变组的分布

Tab. 4 Distribution of the haplotypes of the three SNPs in adiponectin gene promoter in the cancer group and CIN III group

rs266730 - rs266729 - rs16861194 单倍型	癌症组 (%)	癌前病变组 (%)	χ^2	<i>P</i>	危险度 (95% 可信区间)
A C A	81.30(10.3)	27.99(10.7)	0.007	0.934	0.981(0.623~1.545)
A C G ⁽¹⁾	3.36(0.4)	0.00(0.0)			
G C A	386.99(49.1)	133.01(50.8)	0.046	0.829	0.970(0.733~1.283)
G C G	108.34(13.7)	32.99(12.6)	0.328	0.567	1.130(0.744~1.715)
G G A	197.37(25)	68.00(26.0)	0.021	0.884	0.977(0.709~1.345)
A G A ⁽¹⁾	3.34(0.4)	0.00(0.0)			
G G G ⁽¹⁾	7.30(0.9)	0.00(0)			

⁽¹⁾群体单倍型出现频率 < 3% 时, 不进行统计学分析

3 讨论

宫颈癌的发生发展与高危型 HPV 感染密不可分。然而, 尽管 95% 以上的宫颈癌患者中均发现了 HPV 病毒的癌蛋白表达, 但不是每一个感染高危型 HPV 的患者均发展为宫颈癌。宫颈癌的发生除与外部环境有关, 宿主自身的遗传背景对宫颈癌的发生发展也起着重要的作用。研究表明, 血浆脂

2.3 脂联素基因启动子区 SNPs 位点单倍型构建及频率

根据连锁不平衡结果构建脂联素基因启动子区 3 个 SNP 位点的单倍型。构建单倍型是仅选择强连锁的 SNP 位点进行构建, 结果显示, 构建的单倍型频率在癌症组、癌前病变组和对照组中的分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3 和表 4。

联素水平与一些恶性肿瘤的发生发展密切相关^[15]。肿瘤患者血浆脂联素水平偏低, 并且肿瘤细胞表达脂联素受体, 脂联素与肿瘤的发生存在某种联系^[16]。脂联素可与脂联素受体结合, 并激活受体和下游的信号转导通路。脂联素还可以选择性地抑制多种促有丝分裂因子(如血小板衍生生长因子 BB、碱性成纤维生长因子等)来抑制肿瘤的增殖^[17]。直接作用于肿瘤细胞, 或者通过诱导血管内皮细胞凋亡, 可抑制血管生成^[18-19]。血清

脂联素水平与恶性肿瘤密切相关。脂联素基因在转录水平上受到多种转录因子的调控,可通过其启动子区的顺式作用元件或第一个内含子区而调控脂联素基因的表达^[11, 20]。推测位于脂联素基因启动子区域的 SNP 可能影响脂联素基因的表达。近年来,大量的研究证明脂联素基因 SNP 与癌症的发生密切相关。Preet K. Dhillon 等^[7]在美国男性中检测了 13 个脂联素基因 SNP 位点,发现脂联素基因 SNP 位点 rs266729、rs182052、rs822391 及 rs2082940 与前列腺癌的发生相关,同时发现 SNP 位点与血浆脂联素水平相关。在中国汉族男性中,脂联素的 3 个 SNP (rs3774262、rs266729 和 rs182052),除 rs3774262 与前列腺癌的发生 ($P = 0.04$) 及血浆脂联素水平密切相关外,rs266729 和 rs182052 与前列腺癌的发生和血浆脂联素水平无关^[8]。课题组前期研究证实肺癌组织中脂联素基因启动子区的 SNP - rs266730G > A 的 A 基因是肺癌的保护性基因^[12]。本研究应用 Taqman assay 进行基因分型,研究脂联素基因启动子区域的 SNPs 与宫颈癌发生发展的关系,结果发现在云南汉族女性人群中,脂联素基因启动子区 SNP - rs266729 (C > G)、rs266730 (G > A) 和 rs16861194 (A > G) 基因频率及等位基因频率与宫颈癌发生无关 ($P > 0.05$)。原因可能为上述三个 SNP 在不同个体的单倍型组合并未影响到转录因子与脂联素基因启动子的结合能力,进而未影响脂联素基因的表达,也可能是在云南汉族的遗传背景下,上述 3 个 SNP 在云南汉族女性人群中的遗传易感性相同,或相同的 SNP 位点对于不同的癌症类型的作用不尽相同。

综上所述,在云南汉族群体中,脂联素基因启动子区 SNP - rs266729C > G、rs266730G > A 和 rs16861194A > G 与宫颈癌的发生无关。课题组将进一步对宫颈癌患者的血清脂联素水平进行测量,完成从脂联素基因启动子区 SNP 到血清脂联素水平再到宫颈癌发生发展的研究,从各方面验证脂联素与宫颈癌发生发展的联系。为宫颈癌的早期诊断寻找重要的分子靶标,也为宫颈癌的早发现和早治疗提供依据。

4 参考文献

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA cancer J Clin, 2015(65): 87 - 108.

- [2] Mehta AM, Spaans VM, Mahendra NB, et al. Differences in genetic variation in antigen-processing machinery components and association with cervical carcinoma risk in two Indonesian populations [J]. Immunogenetics, 2015(67): 267 - 275.
- [3] Xing SQ, Zhang CG, Yuan JF, et al. Adiponectin induces apoptosis in hepatocellular carcinoma through differential modulation of thioredoxin proteins [J]. Biochem Pharmacol, 2015(93): 221 - 231.
- [4] Ahn KY, Lee MK, Kim DI, et al. Cardiopulmonary fitness, adiponectin, chemerin associated fasting insulin level in colorectal cancer patients [J]. Support Care Cancer, 2016 (7): 2927 - 35.
- [5] Diakowska D, Markocka-Maczka K, Szelachowski P, et al. Serum levels of resistin, adiponectin, and apelin in gastroesophageal cancer patients [J]. Dis Markers, 2014 (2014): 619 - 649.
- [6] Ahmed SD, Khanam A, Sultan N, et al. Serum adiponectin level association with breast Cancer risk: evidence from a Case-Control Study [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015(16): 4945 - 4948.
- [7] Dhillon PK, Penney KL, Schumacher F, et al. Common polymorphisms in the adiponectin and its receptor genes, adiponectin levels and the risk of prostate cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011(20): 2618 - 2627.
- [8] Gu CY, Li QX, Zhu Y, et al. Genetic variations of the ADIPOQ gene and risk of prostate cancer in Chinese Han men [J]. Asian J Androl, 2014(16): 878 - 883.
- [9] Hara K, Boutin P, Mori Y, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population [J]. Diabetes, 2002(51): 536 - 540.
- [10] Vasseur F, Helbecque N, Dina C, et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians [J]. Hum Mol Genet, 2002(11): 2607 - 2614.
- [11] Laumen H, Saningong AD, Heid IM, et al. Functional characterization of promoter variants of the adiponectin gene complemented by epidemiological data [J]. Diabetes, 2009(58): 984 - 991.
- [12] Li Y, Yao Y, Qian X, et al. The association of adiponectin gene promoter variations with non - small cell lung cancer in a Han Chinese population [J]. PloS one, 2015 (10): e0127751.

(下转第 778 页)

的多种成分,如丹参总酚酸、丹参酮 IIA 对大鼠 CYP450 具有诱导作用^[11-12]。并且,以丹参为主要原料药的复方丹参滴丸和复方丹参片对大鼠 CYP450 具有明显的诱导作用^[13-15]。因此,需要进一步进行大鼠体内实验,考察参芎葡萄糖注射液是否具有诱导作用。

为了降低个体和避免种属间的差异,本实验采用人混合肝微粒体作为研究对象。本研究结果表明参芎葡萄糖注射液对人 CYP450 无明显抑制作用,因此临床上多种药物与参芎葡萄糖注射液联合使用时,由抑制作用而产生的药物不良反应风险不大。

4 参考文献

- [1] 刘蓬蓬,贾天柱,徐珊,等. Cocktail 探针药物法评价生、制黄柏对 CYP450 酶亚型的影响[J]. 中药材, 2015(10):2065-2069.
- [2] 艾常虹,孙汉雄,李桦,等. 中药有效成分对细胞色素 P450 酶的抑制活性评价[J]. 中国药理学通报, 2011(4): 519-523.
- [3] 陈兴坚,刘建红. 参芎葡萄糖注射液的临床应用进展[J]. 中国实用医药, 2010(13): 247-249.
- [4] 于红梅. 参芎葡萄糖注射液治疗脑梗死临床观察[J]. 中国现代医药应用, 2009(8): 132-133.
- [5] 吴晓君,周德蕾. 参芎葡萄糖注射液抗冠心病心绞痛的临床疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2010(9): 1344-1345.
- [6] 魏春燕,吴逢波,徐珽. CYP450 与药物相互作用[J]. 中国药业, 2014(6): 17-20.
- [7] 陆苑,谢玉敏,潘洁,等. 超高效液相色谱法检测 6 种探针底物代谢产物并评价人细胞色素 P450 同工酶的活性[J]. 贵阳医学院学报, 2015(6): 560-565.
- [8] 郑林,庞秀清,兰燕宇,等. UPLC 法同时测定参芎葡萄糖注射液中 6 种主要成分[J]. 中成药, 2012(7): 1276-1279.
- [9] 石杰,陈安进,张芳,等. 血塞通及川芎嗪对细胞色素 P450 不同亚型代谢酶影响的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008(6): 342-345.
- [10] 李峰,楼雅卿. 磷酸川芎嗪与大鼠肝微粒体相互作用的研究[J]. 中国药理学通报, 1992(1): 32-35.
- [11] 胡冰,段超慧,岳浩浩,等. 注射用丹参总酚酸(冻干)对人 CYP450 酶和 P-糖蛋白体外抑制作用及对大鼠 CYP1A2 和 CYP3A 体内诱导作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013(1): 6-12.
- [12] 和凡,钟国平,赵粒子,等. 丹参酮 II A 对大鼠细胞色素 P450 酶的诱导作用[J]. 中草药, 2009(6): 938-942.
- [13] 秦红岩,魏玉辉,杜玮,等. 复方丹参片对大鼠肝脏细胞色素 P450 酶的影响[J]. 中成药, 2008(10): 1534-1536.
- [14] 施畅,吴纯启,马华智,等. 复方丹参滴丸对大鼠肝 CYP450 酶系诱导作用的研究[J]. 解放军药学报, 2003(5): 344-346.
- [15] 韦炳华,王明军,邝翠仪,等. 复方丹参滴丸对大鼠肝微粒体细胞色素 P450 含量的影响[J]. 中药材, 2006(12): 1340-1342.
- (2016-02-25 收稿,2016-05-14 修回)
中文编辑: 文箬颖; 英文编辑: 刘 华
- (上接第 774 页)
- [13] Li Z, Zhang Z, He Z, et al. A partition-ligation-combination-subdivision EM algorithm for haplotype inference with multiallelic markers: update of the SHEsis (<http://analysis.bio-x.cn>) [J]. Cell research, 2009(19): 519-523.
- [14] Shi YY, He L. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci [J]. Cell Res, 2005(15): 97-98.
- [15] Nagaraju GP, Rajitha B, Aliya S, et al. The role of adiponectin in obesity-associated female - specific carcinogenesis [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2016.
- [16] Sakellariou S, Fragkou P, Levidou G, et al. Clinical significance of AGE-RAGE axis in colorectal cancer: associations with glyoxalase-I, adiponectin receptor expression and prognosis [J]. BMC Cancer, 2016(16): 174.
- [17] Wang Y, Lam KS, Xu JY, et al. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner [J]. J Biol Chem, 2005(280): 18341-18347.
- [18] Shimano M, Ouchi N, Shibata R, et al. Adiponectin deficiency exacerbates cardiac dysfunction following pressure overload through disruption of an AMPK-dependent angiogenic response [J]. J Mol Cell Cardiol, 2010(49): 210-220.
- [19] Motoshima H, Wu X, Mahadev K, et al. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004(315): 264-271.
- [20] Ong KL, Li M, Tso AW, et al. Association of genetic variants in the adiponectin gene with adiponectin level and hypertension in Hong Kong Chinese [J]. Eur J Endocrinol, 2010(163): 251-257.
- (2016-03-15 收稿,2016-05-26 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 刘 华