

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.10.019

同型半胱氨酸及甲状腺功能在他汀致冠心病患者肝功能异常中的研究 *

陈彦刚^{1,2} 毛文娟¹ 张英梅¹ 尹志勇¹ 郭文怡^{1△}

(1 第四军医大学西京医院心内科 陕西 西安 710032; 2 甘肃武威凉州医院心内科 甘肃 武威 733000)

摘要 目的:研究同型半胱氨酸及甲状腺功能与他汀致冠心病患者肝功能异常的相关性。**方法:**服用阿托伐他汀钙(20mg, 1次/日)后1-3个月肝功能正常组(ALT和AST均正常者)300例;肝功能轻度异常组(ALT或/和AST升高3倍以下者)300例;肝功能重度异常组(ALT或/和AST升高3倍以上者)300例。在转氨酶重度升高组中选取停用他汀药观察组和加用CoQ10(20mg, 3次/日)治疗组各100例,对比两组转氨酶下降情况。**结果:**PCI术后服用他汀类药物1-3个月后出现肝功能异常的冠心病患者,同型半胱氨酸水平升高,甲状腺功能降低;肝功能的异常与年龄及饮酒有相关性。转氨酶重度升高患者中,加用CoQ10治疗组较仅停药组转氨酶显著下降。**结论:**阿托伐他汀钙引起的冠心病患者同型半胱氨酸水平升高及甲状腺功能下降与肝功能损伤有明显相关性。CoQ10可显著降低转氨酶水平。

关键词:同型半胱氨酸;甲状腺功能减低;阿托伐他汀钙;经皮冠状动脉介入术;肝功能异常

中图分类号:R581.2, R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)10-1886-04

To Study the Effect of Homocysteine and Hhyroid Functionin the Statin Induced Liver Dysfunction by Atorvastatin Ttreatment in Severes Corony Artery Disease Patients*

CHEN Yan-gang^{1,2}, MAO Wen-juan¹, ZHANG Ying-mei¹, YIN Zhi-yong¹, GUO Wen-yi^{1△}

(1 Department of Cardiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Gansu Wuwei Liangzhou Hospital, Wuwei, Gansu, 733000, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between the level of homocysteine, thyroid function and liver dysfunction induced by atorvastatin treatment in severes coronary artery disease patients. **Methods:** All selected patients have been treated with atorvastatin calcium (20mg, 1 times / day) for 1-3 months. Three hundred cases of normal liver function (ALT and AST were normal) were selected as control group. Three hundred cases of moderate liver dysfunction (ALT and / or AST was increased less than three-fold). Three hundred cases of severe liver dysfunction (ALT and / or AST increased more than 3 times). In the group of liver dysfunction, we selected 100 cases of drug withdrawal and 100 cases with CoQ10 (20mg, 3 times / day) treatment respectively. **Results:** In coronary heart disease patients with statin therapy after PCI for 1-3 months, elevated homocysteine level and reduced thyroid function was observed in liver dysfunction group compared with normal liver function group ($P < 0.01$). Liver dysfunction is related to age and alcohol intake. In patients with severely elevated transaminase, we found that with additional CoQ10 treatment, transaminase is significantly decreased compared with no treatment group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Elevated aminotransferases in patients with atorvastatin calcium was associated with treatment increased homocysteine and hypothyroidism. Liver dysfunction was correlated with drinking and age. Transaminase level in patients with abnormal liver function was decreased significantly after CoQ10 treatment ($P < 0.01$).

Key words: Homocysteine; Hypothyroidism; Aorvastatin calcium; Percutaneous coronary intervention; Liver dysfunction

Chinese Library Classification(CLC): R581.2, R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)10-1886-04

近年来,随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary artery disease, CAD)的患病率呈逐年上升趋势,死亡率已超过肿瘤而跃居第一。大量的临床实验已经证实,炎症反应和血脂异常在CAD发生、发展及其导致的心血管事件中起非常重要的作用^[1]。近年来,许多大规模

临床试验证明他汀类药物因其的降脂作用、抑制炎症作用、改善血管内皮功能、以及稳定动脉粥样硬化斑块作用对急性冠状动脉综合征(ACS)及稳定型心绞痛(SAP)无论近期、远期均有很好的疗效,它已成为临床上必不可少的治疗措施^[2]。然而,他汀类药物最常见的临床并发症即为肝功能损伤,其机制主要是通

* 基金项目:国家杰出青年基金项目(81225001)

作者简介:陈彦刚(19-),硕士研究生 E-mail:chenyangang318@163.com

△通讯作者:郭文怡,教授,主任医师,主要从事冠心病介入与临床研究, E-mail:guowenyi@tom.com

(收稿日期:2013-11-04 接受日期:2013-11-30)

过竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶,经过肝脏细胞 CYP 450 3A4 代谢,引起肝细胞染色体 DNA 断裂和细胞形态学变化,导致肝细胞凋亡,使肝细胞窦状隙膜或胆管侧膜上转运体表达减少或功能障碍,或通过抑制胆盐和胆汁酸排泄相关转运蛋白的活性所致。目前除停药外,尚无有效的治疗手段,极大的限制了他汀类药物的进一步推广。本文拟观察同型半胱氨酸水平升高及甲状腺功能下降与肝功能损伤有明显相关性,为改善由他汀引起的肝功能异常找到可能的治疗手段。

1 资料与方法

表 1 患者一般临床资料比较(例,%)

Table 1 Comparison of clinical data of patients(Case,%)

Observation item	Group A (n=300)	Group B(n=300)	Group C(n=300)
Male	231(77)	243(81)	224(74)
Age(Year, $\bar{x} \pm s$)	60.05 $\pm$ 9.82	58.37 $\pm$ 10.14	59.36 $\pm$ 10.49
Hypertension	154(51)	124(41)	127(42)
Diabetes	52(17)	56(18)	94(31)
Drink	132(44)	105(35)	94(31)
Smoke	166(55)	176(59)	152(51)

* 注:A,B,C 分别代表对照组、肝功能轻度异常和肝功能重度异常。

*Note: A,B,C represents control group and liver function increased slightly,as well as liver function severely elevated.

1.2 方法

1.2.1 实验分组 服用阿托伐他汀钙(20mg,1次/日)后 1-3 个月肝功能正常组(ALT 和 AST 均正常者)300 例;肝功能轻度异常组(ALT 或 / 和 AST 升高在 3 倍以下者)300 例;肝功能重度异常组(ALT 或 / 和 AST 升高在 3 倍以上者)300 例;肝功能重度异常组中,停药观察组和加用 CoQ10(20mg,3 次/日)组各 100 例。

1.2.2 给药方法 1).入选患者均给予阿托伐他汀钙片(商品名:立普妥,大连辉瑞)20mg,1 次/日。2).肝功能重度异常组停用阿托伐他汀钙片,予以口服辅酶 Q10(能气朗,卫材药业有限公司,20mg,3 次/日),1 月后复查肝功能。

1.2.3 血清采集 对照组及肝功能异常组入院后第 2 天空腹肘静脉血清。

1.1 一般资料

选取 2011 年 11 月至 2013 年 8 月在我院心内科就诊的未服用过阿托伐他汀钙的冠心病病人,在我院行冠状动脉造影提示冠状动脉至少一支主血管脉狭窄大于 75%,植入 1 枚以上支架的患者。排除标准:孕妇及哺乳期妇女;对他汀类过敏者;甲状腺功能亢进及甲状腺功能低下者;肾功能不全者;不明原因的肌痛;严重胃肠疾病或有胃肠手术史,可能影响药物吸收者;活动性肝病或不明原因的血清转氨酶持续升高者。

1.2.4 仪器及试剂 1).肝功能的检测:通过化学发光检测。使用仪器日本日立 7180,具体步骤参见试剂说明书。肝功能指标检测 ALT,AST。2).血同型半胱氨酸的检测:通过化学发光法检测。使用仪器美国雅培 I2000,具体步骤参见试剂盒说明书。3).甲状腺功能的检测:通过光化学发光法测定。使用仪器瑞士罗氏 601,具体步骤参见试剂盒说明书。甲状腺功能指标检测 TSH,T3,T4,FT3,FT4。

1.3 数据处理

研究中相关数据资料采用 SPSS21.0 统计学软件处理,研究对象年龄、饮酒等计数资料均采取均数加标准差($\bar{x} \pm s$)进行表示,分别进行单因素方差分析和 χ^2 检验,在 $P < 0.05$ 时,视为差异具有显著统计学意义。

表 2 各组同型半胱氨酸与转氨酶比较

Table 2 Comparison of homocysteine and aminotransferase

Group	n		Homocysteine(umol/L)	ALT(IU/L)	AST(IU/L)
Group A	300	Before treatment	24.83 $\pm$ 14.95	22.76 $\pm$ 10.91	20.91 $\pm$ 6.96
		After treatment	15.24 $\pm$ 8.44	18.61 $\pm$ 7.48	20.95 $\pm$ 57.39
Group B	300	Before treatment	23.31 $\pm$ 14.81	29.52 $\pm$ 7.48	25.63 $\pm$ 23.75
		After treatment	20.04 $\pm$ 9.93	32.54 $\pm$ 18.78	57.39 $\pm$ 32.21
Group C	300	Before treatment	23.04 $\pm$ 15.05	28.96 $\pm$ 28.02	27.23 $\pm$ 31.41
		After treatment	24.54 $\pm$ 11.34	132.87 $\pm$ 27.64	145.71 $\pm$ 43.83
P			< 0.01	< 0.01	< 0.01

* 注:A,B,C 分别代表对照组、肝功能轻度异常和肝功能重度异常

*Note: A,B,C represents control group and liver function increased slightly,as well as liver function severely elevated.

2 结果

服用阿托伐他汀钙(20mg,1次/日)后1-3个月肝功能正常组(ALT和AST均正常者)300例;肝功能轻度异常组(ALT或/和AST升高3倍以下者)300例;肝功能重度异常组(ALT

或/和AST升高3倍以上者)300例。

三组患者中肝功能轻度异常和重度异常组同型半胱氨酸,ALT和AST均显著高于对照组($P < 0.01$),说明肝功能异常的严重冠心病患者,同型半胱氨酸水平升高。

表3 各组患者甲状腺功能比较

Table 1 Comparison of with thyroid function

Group	n	TSH	T4	T3	FT4	FT3
Group A	300 Before	2.49± 3.31	96.28± 18.99	1.49± 0.32	15.57± 5.06	3.97± 0.84
After	2.23± 1.26	105.08± 27.18	1.94± 1.01	15.31± 3.1	83.98± 0.81	
Group B	300 Before	2.46± 1.99	96.07± 20.03	1.53± 0.32	15.49± 5.05	4.03± 0.73
After	3.52± 1.84	99.63± 25.01	1.64± 0.58	15.00± 2.3	14.00± 0.78	
Group C	300 Before	2.79± 6	95.75± 20.64	1.50± 0.39	15.25± 3.55	3.91± 1.01
After	3.89± 0.88	88.73± 39.34	1.54± 0.53	14.70± 1.97	3.85± 0.76	
P	< 0.01	< 0.01	< 0.01	> 0.05	> 0.05	

*注:A,B,C分别代表对照组、肝功能轻度异常和肝功能重度异常。

*Note: A,B,C represents control group and liver function increased slightly,as well as liver function severely elevated.

三组患者甲状腺功能中TSH,T4,T3较对照组明显减低,有统计学意义。PCI术后服用阿托伐他汀钙后转氨酶升高的患者,甲状腺功能减低。

在转氨酶重度升高组中选取停用他汀药观察组和加用CoQ10(20mg,3次/日)治疗组各100例,对比两组1月前后转氨酶下降情况。

表4 肝功能异常使用辅酶Q10组和停药组化验指标

Table 1 4 Liver dysfunction using coenzyme Q10 group and stop drug group of assay index

n	ALT	AST
COQ10 group100Before treatment	134.63± 25.26	143.91± 28.14
After treatment	47.72± 22.80	42.44± 13.91
Stop gruggroup100 Before treatment	135.62± 29.11	150.79± 66.37
After treatment	71.72± 21.21	52.01± 32.51
P	< 0.01	< 0.01

加用CoQ10组和停药观察组有明显的统计学差别,服用CoQ10组较停药观察组肝功能明显下降,有统计学意义。

表5 进入方程中的自变量及有关参数的估计值

Table 1 4 Estimation of variable into the equation and related parameters of the value

	b	Wald X ²	P	OR
Drink	0.774	16.449	0.000	2.169
Smoke	0.661	12.960	0.000	1.517
Constant	0.519	4.665	0.031	0.680

以肝功能是否异常为应变量,对年龄、饮酒、吸烟、血脂、血小板聚集功能、超敏C反应蛋白、尿酸和性别等危险因素做logistic回归分析。结果为吸烟和饮酒两个危险因素有统计学意义。

3 讨论

根据近年来大量荟萃资料分析显示,3-羟基3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂即他汀类药物能降低冠心病等动脉粥

样硬化性疾病的患病率、病残率和死亡率,降低心脑血管事件的发生率。他汀类药物显著的心血管保护作用^[3],一方面源于其降脂作用,另一方面涉及抗炎、保护内皮、稳定斑块、抗血小板和纤溶作用等多种作用^[4]。

近年来,国内、外有关该药引起肝功能异常等不良反应的报道较多。已有研究显示,他汀类药物的不良反应主要是肌痛、头痛、眩晕,及消化道症状包括恶心、腹痛、消化不良、胀气、便秘等,最严重的不良反应之一是肝毒性。有病例报道在使用阿

托伐他汀钙过程中出现转氨酶升高,在停用阿托伐他汀钙而继续使用其他药物后未再出现此情况,说明肝功能异常与阿托伐他汀钙的关联性最强。目前,临床上关于阿托伐他汀钙引起肝损害的确切机制还不清楚,直到今天他汀类治疗中患者肝酶升高的发生率为2%-3%^[5]。他汀类药物主要通过肝脏细胞 CYP 450 3A4 代谢,可导致剂量依赖性、无症状的转氨酶升高,可产生肝毒性^[6]。我们研究发现服用阿托伐他汀钙药物治疗 1-3 个月后发现肝功能异常的冠心病患者,多伴有同型半胱氨酸水平升高。85%的 Hcy 转硫作用是在肝脏中进行,因此当肝实质细胞损伤时,将引起 Hcy 代谢障碍,而血浆 Hcy 浓度升高也可以导致超氧化物合成增加、酶基因突变、触发内质网应激等,这些因素可加重对肝脏产生损伤,两者形成一恶性循环,加速转氨酶升高^[7]。

甲状腺是人体内最大的内分泌腺体,甲状腺素在维持机体的新陈代谢平衡方面起主要作用。有研究表明在许多非甲状腺疾病中,血清甲状腺激素水平发生明显的改变^[8]。其功能障碍会导致疾病的发生,同理,人体的某些疾病可能会诱发甲状腺本身功能的改变。心脏是甲状腺疾病中反应最强烈的器官。临床表明,冠心病可以诱发甲状腺激素分泌的异常。甲状腺激素缺乏可导致蛋白质代谢障碍,三磷酸腺苷产生减少以及黏多糖积聚浸润,骨骼肌、平滑肌、心肌细胞间质水肿,肌纤维变性、坏死,肌酶升高^[9-10]。甲减是高脂血症的常见原因之一。在继发于甲减的高脂血症患者中使用他汀类降脂药可引发肌炎^[11],甚至导致横纹肌溶解综合征近年来已有报道^[12]。他汀类药物通过刺激肝脏内细胞色素 P450 同工酶 3A4 的合成,加速左甲状腺激素在肝脏内的降解,不利于甲减的治疗^[13]。我们的研究发现,PCI 术后服用他汀引起肝功能异常同时,甲状腺功能减低。血同型半胱氨酸的高低可以反映肝细胞的损伤情况,Clarke^[14]等则认为免疫反应也是肝毒性的一个机制,而甲状腺功能减退属于一种常见的自身免疫性疾病。

肝功能的异常与血脂、血小板聚集功能、超敏 C 反应蛋白、尿酸、性别无相关性,与年龄及饮酒有相关性^[15-16]。

通过比较 PCI 术后服用阿托伐他汀钙 1-3 个月后发现肝功能重度异常(转氨酶升高 3 倍以上)停用他汀类药物组和加用 CoQ10 治疗组 1 个月比较。我们发现加用 CoQ10 治疗组明显较对照组转氨酶显著下降。阿托伐他汀钙通过抑制羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG—CoA)还原酶活性,不仅使细胞内胆固醇合成减少,同时使许多与胆固醇合成有关的中间产物减少,其中包括 MVA,而 MVA 为合成 CoQ10 的必需物,当 MVA 缺乏时,细胞合成 CoQ10 就会发生障碍^[17]。阿托伐他汀钙在抑制胆固醇合成的同时,也造成了体内 CoQ10 水平的下降,特别是在能量代谢比较旺盛的肝脏中,这种因 CoQ10 下降而造成的细胞线粒体呼吸链功能障碍,使得病人出现肝损伤等的一些副作用。外源性补充 CoQ10 可逆转服用阿托伐他汀后引起的体内 CoQ10 水平下降,从而避免他汀引起的转氨酶增高。ALT、AST 是一组反映肝细胞损害为主的酶,主要存在于肝细胞胞浆内,AST 也分布于线粒体内;当 CoQ10 缺乏时,细胞线粒体中的不同氧化呼吸链功能发生障碍,氧自由基增多,使肝细胞受损加重,出现 ALT、AST 升高,而补充 CoQ10 可用来维持细胞结构及功能的完整性,促进肝细胞的修复,进而对肝脏有一定保护

作用^[18]。临床指导意义:严重冠心病 PCI 术后服用阿托伐他汀钙后肝功能异常时同型半胱氨酸升高,甲状腺功能减低,加用辅酶 Q10 治疗效果显著。本实验由于样本量限制,观察时间短,有必要进行大规模、长时间的随访研究来使患者获得更大疗效。

参考文献(References)

- [1] Wilsom P W. Assessing coronary heart disease risk with traditional and novel risk factors[J]. Clin Cardiol, 2004, 27(13): 7-11
- [2] Shen CX, Chen HZ, Ge JB. The role of inflammatory stress in acute coronary syndrome[J]. Chin Med J, 2004, 7:133-139
- [3] Mcpherson R, Kavaslar N. Statins for primary prevention of coronary artery disease[J]. Lancet, 2007, 369(6):1078-1078
- [4] 张晓捷,孙全,杜心灵. 洛伐他汀预处理的延迟性心肌保护作用及其机制[J]. 心脏杂志, 2006, 18(1):50-50
Zhang Xiao-jie, Sun Zong-quan, Du Xin-ling. Delayed myocardial protective effects and mechanisms of lovastatin preconditioning[J]. Chinese Heart Journal, 2006, 18(1):50-50
- [5] De Denus S, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. Statins and liver toxicity: a meta-analysis[J]. Pharmacotherapy, 2004, 24: 584-591
- [6] Greene ER, Venters MD, Avasthi PS, et al. Noninvasive characterization of renal artery blood flow[J]. Kidney Int, 1981, 20(4): 523-529
- [7] Look MP, Riezler R, Reichel C, Brensing KA, Rockstroh JK, Stabler SP, Spengler U, Berthold HK, Sauerbruch T. Is the increase in serum cystathionine levels in patients with liver cirrhosis a consequence of impaired homocysteine transsulfuration at t Tsou CT, et al. Abnormal thyroid hormone levels in critical level of gamma-cystathionase[J]. Scand J Gastroenterol, 2000, 35: 866-872
- [8] Song YM, Ho WM, nonthyroidal illness [J]. Zhonghua YiXue Za Zhi (Taipei), 1991, 47(3): 242-248
- [9] Hekimsoy z, Oktem I K. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism[J]. Endocr Res, 2005, 31(3):171-175
- [10] 陈龙飞,陆曦,吴钢,等. 甲状腺功能减退性肌病 3 例[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(1):84-85
Chen Long-fei, Lu Xi, Wu Gang, et al. Hypothyroid myopathy in 3 cases[J]. Journal of Practical Medicine, 2007, 23(1):84-85
- [11] Hung Y T, Yeung V T. Hypothyroidism presenting as hypercholesterolaemia and simvastatin-induced myositis [J]. Hong Kong Med J, 2000, 6(4):423-424
- [12] 王晓岩. 辛伐他汀引起甲状腺功能减退症继发高脂血症患者横纹肌溶解一例[J]. 中华老年医学杂志, 2002, 21(2):390-390
Wang Xiao-yan. Simvastatin-induced hypothyroidism secondary hyperlipidemia in patients with rhabdomyolysis cases [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2002, 21(2):390-390
- [13] Kisch E, Segall H S. Interaction between simvastatin and L-thyroxine [J]. Ann Intern Med, 2005, 143(7):547
- [14] Clarke AT, Mills PR. Atorvastatin associated liver disease[J]. Dig Liver Dis, 2006, 38(10):772-777
- [15] 厉有名. 酒精性肝病的流行病学特点 [J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(3):180-182
Li You-ming. Epidemiological characteristics of alcoholic liver disease[J]. Practical Journal of Hepatology, 2012, 15(3):180-182

本实验成功构建了含有 G0S2 基因启动子的荧光素酶报告基因表达载体,并且在血管平滑肌细胞中有明显转录活性,可以进一步对 G0S2 基因功能及调控机制进行研究,为基因核心启动子区域的分析及功能研究提供了极大的方便。

参考文献(References)

- [1] Russell L, Forsdyke D R. A human putative lymphocyte G0/G1 switch gene containing a CpG-rich island encodes a small basic protein with the potential to be phosphorylated [J]. DNA Cell Biol, 1991, 10(8): 581-591
- [2] Yang X, Lu X, Lombes M, et al. The G (0)/G (1) switch gene 2 regulates adipose lipolysis through association with adipose triglyceride lipase [J]. Cell Metab, 2010, 11(3):194-205
- [3] Nielsen T S, Vendelbo M H, Jessen N, et al. Fasting, but not exercise, increases adipose triglyceride lipase (ATGL) protein and reduces G(0)/G(1) switch gene 2 (G0S2) protein and mRNA content in human adipose tissue[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(8):E1293-E1297
- [4] Zimmermann R, Strauss J G, Haemmerle G, et al. Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase [J]. Science, 2004, 306(5700):1383-1386
- [5] Cornaciu I, Boeszoermenyi A, Lindermuth H, et al. The minimal domain of adipose triglyceride lipase (ATGL) ranges until leucine 254 and can be activated and inhibited by CGI-58 and G0S2, respectively [J]. PLoS One, 2011, 6(10):e26349
- [6] Schweiger M, Paar M, Eder C, et al. G0/G1 switch gene-2 regulates human adipocyte lipolysis by affecting activity and localization of adipose triglyceride lipase [J]. J Lipid Res, 2012, 53(11):2307-2317
- [7] Boden G, Shulman G I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction [J]. Eur J Clin Invest, 2002, 32 Suppl 3:14-23
- [8] Zandbergen F, Mandard S, Escher P, et al. The G0/G1 switch gene 2 is a novel PPAR target gene [J]. Biochem J, 2005, 392(Pt 2):313-324
- [9] Ahn J, Oh S A, Suh Y, et al. Porcine G (0)/G (1) switch gene 2 (G0S2) expression is regulated during adipogenesis and short-term in-vivo nutritional interventions [J]. Lipids, 2013, 48(3):209-218
- [10] Heckmann B L, Zhang X, Xie X, et al. The G0/G1 switch gene 2 (G0S2): regulating metabolism and beyond [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1831(2):276-281
- [11] Holvoet P, Sinnaeve P. Angio-associated migratory cell protein and smooth muscle cell migration in development of restenosis and atherosclerosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(4):312-314
- [12] Miyauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system [J]. Annu Rev Physiol, 1999, 61:391-415
- [13] 祁胜宾,双剑博,卢晓昭,等. 人 GDDR 基因启动子的克隆和报告基因载体构建[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2011,27(2):229-230, 232
- Qi Sheng-bin, Shuang Jian-bo, Lu Xiao-zhao, et al. Molecular Cloning of Human GDDR Gen Promoter and Constructer of Luciferase Reporter Gene Vector [J]. Chinese journal of cellular and molecular immunology, 2011, 27(2): 229-230, 232
- [14] Scorpione RC, De Camargo SS, Schenberg AC, et al. A new promoter-probe vector for Saccharomyces cerevisiae using fungal glucoamylase cDNA as the reporter gene[J]. Yeast, 1993, 9(6):599-605
- [15] 张明娟,杨军,朱参战,等. In-fusion 技术构建表达、纯化钠泵 $\alpha 3$ 亚单位膜外区截断性片段重组质粒 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2009, 40(2):203-207
- Zhang Ming-Juan, Yang Jun, Zhu Can-Zhan, et al. Expression and Purification of Truncated Fragment of Extracellular Segment of Sodium Pump $\alpha 3$ Subunit in Escherichia coli by In-fusion Technology[J]. Journal of sichuan university (medical science edition), 2009, 40(2): 203-207
- [16] Benoit RM, Wilhelm RN, Scherer-Becker D, et al. An improved method for fast, robust, and seamless integration of DNA fragments into multiple plasmids [J]. Protein Expr Purif, 2006, 45(1):66-71
- [17] Irwin CR, Farmer A, Willer DO, et al. In-fusion (R) cloning with vaccinia virus DNA polymerase [J]. Methods Mol Biol, 2012, 890: 23-35
- [18] Wang S, Zeng X, Liu Y, et al. Construction and characterization of a PDCD5 recombinant lentivirus vector and its expression in tumor cells [J]. Oncol Rep, 2012, 28(1):91-98
- [19] Berrow NS, Alderton D, Sainsbury S, et al. A versatile ligation-independent cloning method suitable for high-throughput expression screening applications[J]. Nucleic Acids Res, 2007, 35(6):e45
- [20] Potter E, Braun S, Lehmann U, et al. Molecular cloning of a functional promoter of the human plakoglobin gene [J]. Eur J Endocrinol, 2001, 145(5):625-633
- [16] 邵丽珠. 224 例酒精性肝损害并发胆囊病变分析[J]. 中国工业医学杂志, 2010, 23(2):85
- Shao Li-zhu. Analysis of 224 cases of alcoholic liver injury in patients with gallbladder diseases[J]. Chinese Journal of industrial medicine, 2010, 23(2):85
- [17] Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, et al. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients[J]. J Atheroscler Thromb, 2005, 12(2):111-119
- [18] Jeffrey S, Peter R, Dean P, et al. The coenzyme Q10 analog decyl ubiquinone inhibits the redox-activated mitochondrial permeability transition role of m itochondrial respiratory complex 111 [J]. Biol Chem, 2003, 278(5):49079-49084
- [19] Frederick L. Biochemical function of coenzyme Q10 [J]. J Am Coll Nutr, 2001, 20(6):591-598
- [20] 谢晓莉, 郭文怡. 辅酶 Q10 与阿托伐他汀联合应用对冠心病伴血脂增高患者肝脏酶活性及血脂水平的影响 [J]. 医学临床研究, 2009, 26(9):1589-1592
- Xie Xiao-li, Guo Wen-yi. Effects of coenzyme Q10 combination with atorvastatin liver enzyme activity and blood lipids in patients with coronary heart disease patients [J]. Journal of clinical research, 2009, 26(9):1589-1592
- [21] Allan PL, Mowbray PL, Lee AJ, et al. Relationship between carotid IMT and symptomatic peripheral arterial disease [J]. Stroke, 1997, 28(2):348-353
- [22] Wald NJ, Watt HC, Law MR, et al. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention[J]. Arch Intern Med, 1998, 158(8):862-867

(上接第 1889 页)