

## C242T 基因多态性与大动脉粥样硬化型脑梗死的相关性研究\*

于芳苹<sup>1</sup>, 蒋萍<sup>2</sup>, 赵迎春<sup>2△</sup>, 李丽敏<sup>2</sup>, 杨永益<sup>1</sup>

(上海交通大学附属第一人民医院松江分院:1. 老年干部科;2. 神经内科, 上海 201600)

**[摘要]** **目的** 研究还原型辅酶 II (NADPH) 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与上海松江地区汉族人群大动脉粥样硬化型脑梗死(LAACI)的相关性。**方法** 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析(PCR-RFLP)、基因测序等技术对 310 例上海松江地区汉族人群 LAACI 患者(LAACI 组)和 330 例对照组的 C242T 基因多态性位点进行基因型、等位基因频率检测,分析 C242T 基因多态性与 LAACI 的相关性。**结果** LAACI 组丙二醛(MDA)水平、NADPH 氧化酶活性明显高于对照组( $P < 0.05$ );LAACI 组吸烟率、饮酒率、高血压率、收缩压、舒张压,以及血糖、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、氧化高密度脂蛋白(ox-HDL)、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)水平均比对照组高( $P < 0.05$ ),HDL-C 水平比对照组低( $P < 0.05$ );LAACI 组较对照组有更高的杂合子(CT)+纯合子(TT)基因型频率及 T 等位基因频率( $P < 0.05$ );Logistic 回归分析显示,吸烟、血糖、高血压、收缩压、舒张压、脂蛋白 a[Lp(a)],ox-HDL 水平、MDA 水平、NADPH 氧化酶活性、基因型是 LAACI 的独立危险因素。**结论** NADPH 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与 LAACI 有相关性,可能是高血压、吸烟和脂氧化之外的另一个独立危险因素。

**[关键词]** NADPH 氧化酶;C242T 基因多态性;动脉粥样硬化;脑梗死**[中图分类号]** R743.31**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)12-1620-05

**Correlation between gene C242T polymorphism and large artery atherosclerotic cerebral infarction in the population of Han nationality of Shanghai's Songjiang district\***

YU Fangping<sup>1</sup>, JIANG Ping<sup>2</sup>, ZHAO Yingchun<sup>2△</sup>, LI Limin<sup>2</sup>, YANG Yongyi<sup>1</sup>

(1. Department of Elderly Cadres;2. Department of Neurology, Songjiang Branch Hospital, Affiliated First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201600, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase p22phox subunit C242T gene polymorphism and large artery atherosclerotic cerebral infarction(LAACI) among Han population in Songjiang district of Shanghai city. **Methods** The polymerase chain reaction-restrictive fragment length polymorphism analysis and gene sequencing techniques were adopted to conduct the gene type and allele frequency detection of C242T gene polymorphism loci in 310 Han patients with LAACI and 330 healthy individuals as control group in Shanghai Songjiang area. Then the correlation between C242T gene polymorphism and LAACI was analyzed. **Results** The level of MDA and the activity of NADPH oxidase in the LAACI group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The smoking rate, alcohol drinking rate, hypertension rate, systolic pressure, diastolic pressure, and levels of blood glucose, TC, TG, LDL, ox-HDL and ox-LDL in the LAACI group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), while the HDL level in LAACI group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The frequencies of CT+TT genotype and T allelic gene in the LAACI group were much higher than those in the control group ( $P < 0.05$ );the Logistic regression analysis found that smoking, hypertension, systolic pressure, diastolic pressure, blood glucose level, Lp (a), ox-HDL level, MDA level, NADPH oxidase activity and NADPH C242T genotype were independent risk factors for LAACI. **Conclusion** NADPH oxidase P22phox C242T gene polymorphism has a correlation with LAACI and is another independent risk factor for LAACI except for hypertension, smoking and lipid oxidation.

**[Key words]** NADPH oxidase;C242T polymorphism;atherosclerosis;cerebral infarction脑梗死是神经科常见的急、危、重症之一,具有很高的致残率和病死率<sup>[1]</sup>,颅内、外大动脉粥样硬化是脑

\* 基金项目:上海市松江区卫生局医学领先合作项目(2014LX02)。 作者简介:于芳苹(1979-),副主任医师,硕士,主要从事脑血管病方面研究。 △ 通信作者,E-mail:zhaoyingchun9077@163.com。

梗死最主要的原因之一。高血压、糖尿病、血脂代谢异常和吸烟均是大动脉粥样硬化型脑梗死(large artery atherosclerotic cerebral infarction, LAACI)的常见危险因素。近年来,大量研究发现还原型辅酶 II(NADPH)氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因多态性也与 LAACI 密切相关<sup>[2]</sup>。该基因 C242T 多态性可致第 72 位组氨酸被酪氨酸取代,改变了 NADPH 氧化酶的活性,导致活性氧增加、血管壁自由基代谢紊乱<sup>[3]</sup>;过多的活性氧可促进动脉粥样硬化斑块内平滑肌细胞的增殖,低密度脂蛋白氧化,加速动脉粥样斑块形成<sup>[4-5]</sup>。但也有研究认为,该基因多态性与脑梗死无显著相关性,究其原因可能与入种、地域差异,以及研究方法不同有关。本课题组前期研究结果提示 C242T 基因多态性与未按病因分型、分组的全因脑梗死有一定的相关性,但与高血压、糖尿病、饮酒和吸烟等传统危险因素相比,C242T 基因多态性对全因脑梗死的影响并不显著<sup>[6]</sup>。本研究旨在通过检测本院 LAACI 患者的 NADPH 氧化酶活性、基因型等,探讨 C242T 基因多态性与 LAACI 之间有无相关性,以及它们之间的相关性强度,从而为 LAACI 的病因及基因治疗途径提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 12 月至 2015 年 12 月在本院神经内科住院的 LAACI 患者 310 例(LAACI 组),其中男 171 例,女 139 例,平均年龄(66.67±11.91)岁。纳入标准:头颅 CT 和(或)磁共振成像(MRI)明确诊断;符合 1996 年第 4 届全国脑血管病会议修订的诊断标准。排除标准:最近有颅脑损伤、肿瘤、手术、创伤、自身免疫性疾病及严重心、肺、肾等疾病;有严重肝肾疾病、血液病及自身免疫性疾病。另选择同期本院体检中心健康体检人员 330 例(对照组),其中男 179 例,女 151 例,平均年龄(65.76±10.25)岁,与 LAACI 患者无血缘关系,无脑梗死家族史。所有研究对象均为上海松江地区汉族人群。高血压病的诊断标准为血压(BP)≥140/90 mm Hg 或正在服用降压药物;糖尿病的标准为空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L 或已服用降血糖药物治疗;吸烟的标准为正在吸烟或有吸烟史。本研究为病例对照研究,已获得医院伦理委员会批准,全部受试者均知情同意。

## 1.2 方法

**1.2.1 临床资料采集** 所有研究对象进行临床资料采集,分别记录性别、年龄、血糖、血压、饮酒史、吸烟史、高血压史;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)及脂蛋白 a[Lp(a)]水平。

**1.2.2 NADPH 氧化酶活性测定** 采集入院患者次日清晨空腹肘静脉血 2 mL,采用密度梯度离心法对新鲜血提取单个核白细胞。采用细胞 NADPH 氧化

酶活性光度法定量检测酶活性(NADPH 氧化酶活性光度法定量检测试剂盒,美国 Genmed 公司)。步骤严格按照说明书进行。

**1.2.3 检测指标** 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(武汉 Cusabio 公司)测定所有受试者血浆氧化高密度脂蛋白(ox-HDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)及丙二醛(MDA)水平。采用 ELISA 试剂盒(瑞典 Mercodia 公司)测定所有受试者血浆氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)水平。严格按照试剂盒说明书进行检测。

**1.2.4 联合聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析(PCR-RFLP)** 采用美国 OMEGA 公司生产的基因提取试剂盒,提取所有实验者红细胞中的基因组 DNA,置于-80℃冰箱保存备用。引物序列(由上海生工生物工程股份有限公司合成):上游 5'-TGCTTGTGGGTAAACCAAGGCCGGTG-3',下游 5'-AACTGAGGTAAGTGGGGGTGGCTCCTGT-3'。

PCR 反应体系 50 μL;模板 DNA 15 μL,引物 2 μL,2×PCR 反应混合物 25 μL,双蒸水 8 μL。PCR 反应条件:预变性 95.0℃ 3 min,变性 95.0℃ 30 s,退火 65.5℃ 30 s,延伸 72.0℃ 45 s,共 30 个循环;末次延伸:72.0℃ 10 min,反应管冷却至 4.0℃。15 μL PCR 产物加 3 μL 上样缓冲液,在 2%琼脂糖凝胶上电泳 30 min, Bio-Rad 凝胶成像系统观察。取 PCR 产物 10 μL,利用 Rsa I 限制性内切酶酶切,酶切反应体系共 20 μL,37.0℃ 恒温孵育 16 h,取 15 μL 酶切产物加 3 μL 上样缓冲液。酶切产物在 2%琼脂糖凝胶上电泳 30 min, Bio-Rad 凝胶成像系统检测电泳结果,分析基因型。

**1.2.5 基因测序** 对 PCR 产物进行核苷酸序列测序进一步验证,由上海生工生物工程股份有限公司完成。

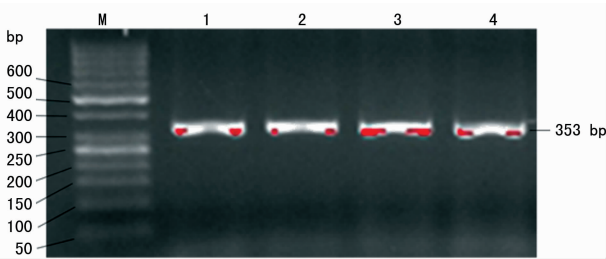
**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件对资料进行统计分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间采用  $\chi^2$  检验,基因型和等位基因频率的差异用  $\chi^2$  检验或有关校正方法,按 Hardy-Weinberg 平衡法检验样本的群体代表性。采用 Logistic 回归分析筛选 LAACI 的危险因素,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组一般临床资料、血脂水平、NADPH 氧化酶活性比较** LAACI 组与对照组的年龄、性别比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。LAACI 组 MDA 水平、NADPH 氧化酶活性明显高于对照组( $P<0.05$ );吸烟率、饮酒率、高血压率、收缩压、舒张压,以及血糖、TC、TG、LDL-C、ox-HDL、ox-LDL 水平在 LAACI 组均比对照组高( $P<0.05$ ),HDL-C 水平比对照组低( $P<0.05$ ),见表 1。

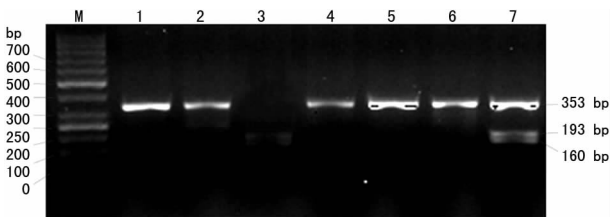
表 1 两组基本临床资料、血脂水平、NADPH 氧化酶活性比较

项目	对照组( $n=330$ )	LAACI 组( $n=310$ )	$t/\chi^2$	$P$
男性[n(%)]	179(54.24)	171(55.16)	1.193	0.275
饮酒[n(%)]	54(16.36)	56(18.06)	3.479	0.002
吸烟[n(%)]	47(14.24)	67(21.61)	3.143	0.007
高血压[n(%)]	88(26.67)	202(65.16)	47.671	0.000
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	65.76 $\pm$ 10.25	66.67 $\pm$ 11.91	1.206	0.241
血糖( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	5.62 $\pm$ 1.48	5.91 $\pm$ 2.21	2.841	0.012
收缩压( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg)	132.61 $\pm$ 15.97	142.91 $\pm$ 19.84	3.909	0.001
舒张压( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg)	79.40 $\pm$ 8.95	82.39 $\pm$ 11.16	2.671	0.016
TC( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	4.37 $\pm$ 0.94	4.49 $\pm$ 1.14	2.358	0.026
TG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.21 $\pm$ 0.54	1.34 $\pm$ 0.67	3.020	0.008
LDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.81 $\pm$ 0.73	3.06 $\pm$ 1.59	2.232	0.025
HDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.36 $\pm$ 0.29	1.18 $\pm$ 0.34	1.145	0.012
LP(a)( $\bar{x}\pm s$ ,mg/L)	178.43 $\pm$ 307.38	216.26 $\pm$ 212.54	1.554	0.093
ox-HDL( $\bar{x}\pm s$ ,ng/mL)	453.92 $\pm$ 143.52	516.72 $\pm$ 155.56	3.309	0.002
ox-LDL( $\bar{x}\pm s$ ,mU/mL)	10.12 $\pm$ 8.21	12.28 $\pm$ 10.45	1.998	0.042
MDA( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ g/mL)	0.28 $\pm$ 0.22	0.48 $\pm$ 0.38	2.954	0.004
NADPH 氧化酶活性( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ mol $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ mg $^{-1}$ )	1.54 $\pm$ 2.12	2.87 $\pm$ 3.34	2.230	0.026



M:Marker;1~4:PCR 产物

图 1 NADPH 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因 PCR 扩增产物电泳结果

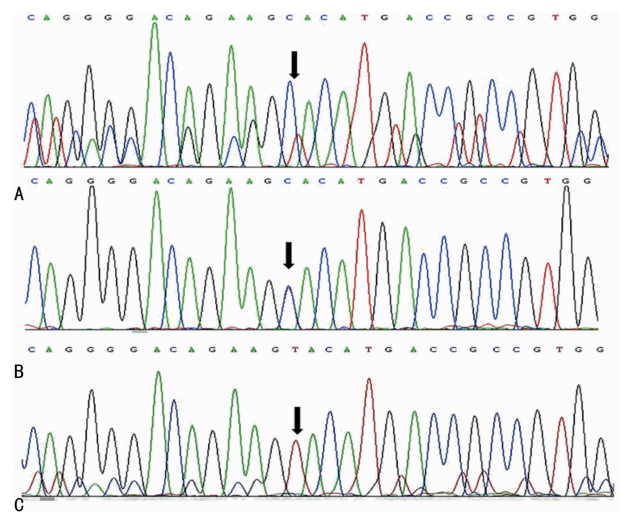


M:Marker;1,2,4,5,6:CC 基因型;3:TT 基因型;7:CT 基因型

图 2 NADPH 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因酶切产物电泳结果

**2.2 NADPH 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因 PCR-RFLP 结果** NADPH 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因 PCR 扩增产物在 Bio-Rad 凝胶成像系统可见长度为 353 bp 的条带(图 1),通过限制性内切酶 Rsa I 酶切后电泳,在凝胶成像系统可见 3 种不同条带:纯合子(CC)基因型为长度 353 bp 的单条带;杂合子(CT)基因型为 3 条条带:353、193、160 bp;纯合子(TT)基因型为 2 条条带:160、193 bp(图 2)。对 PCR

产物进行 DNA 碱基测序,测序结果与酶切结果一致,见图 3。



A:CT 基因型;B:CC 基因型;C:TT 基因型。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,杂合型则出现两条测序峰。红色峰:T;绿色峰:A;黑色峰:G;蓝色峰:C

图 3 NADPH 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因碱基测序图

**2.3 两组基因型及基因频率比较** LAACI 组 CT+TT 基因型频率、T 等位基因频率明显高于对照组( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.4 LAACI 危险因素二分类 Logistic 回归分析** 对采集的多项基本临床资料及实验室检测结果进行二分类 Logistic 回归分析发现,吸烟、血糖、高血压、收缩压、舒张压、Lp(a)、ox-HDL 水平、MDA 水平、

NADPH 氧化酶活性、基因型是 LAACI 的独立危险因素,见表 3。

表 2 LAACI 组和对照组基因型频率及等位基因频率比较

组别	n	基因型频率[n(%)]			等位基因频率(%)	
		CC	CT	TT	C	T
对照组	330	317(96.06)	13(3.94)	0(0)	98.03	1.97
LAACI 组	310	275(88.71)	31(10.00)	4(1.29)	93.71	6.29
$\chi^2$			6.849			7.335
P			0.015			0.007

表 3 LAACI 危险因素 Logistic 回归分析结果

项目	$\beta$	标准误	Wald	OR	95%CI	P
年龄	0.713	0.256	0.432	0.786	0.428~1.146	0.500
性别	0.448	0.258	2.502	0.980	0.570~1.785	0.120
血糖	1.532	0.698	3.575	4.526	0.983~17.236	0.045
收缩压	1.132	0.501	4.322	2.785	1.056~7.283	0.037
舒张压	1.755	0.578	9.191	5.734	1.801~15.622	0.002
TC	1.021	0.622	3.792	2.802	0.995~7.682	0.053
TG	0.356	0.456	0.625	1.428	0.591~3.421	0.412
HDL-C	0.383	0.431	0.759	0.579	0.186~1.987	0.373
LDL-C	1.412	0.758	3.487	4.122	0.934~17.876	0.063
Lp(a)	1.845	0.657	8.567	6.231	1.866~21.652	0.002
饮酒	0.165	0.389	0.167	1.174	0.532~2.537	0.694
吸烟	1.198	0.548	4.769	0.302	0.101~0.894	0.028
高血压	0.926	0.480	4.052	2.646	1.025~7.026	0.042
ox-HDL	1.178	0.506	5.451	0.312	0.114~0.724	0.017
ox-LDL	0.265	0.568	0.247	0.749	0.246~2.321	0.623
MDA	1.345	0.541	6.182	3.823	1.328~10.254	0.012
NADPH 氧化酶活性	1.176	0.534	4.756	0.298	0.112~0.864	0.023
基因型	1.210	0.552	4.820	0.312	0.102~1.866	0.026

### 3 讨 论

NADPH 氧化酶不仅是体内重要的氧化还原酶来催化体内的氧化还原反应,也是体内活性氧的重要来源。p22phox 亚基是血管 NADPH 氧化酶的重要组成部分,由 CYBA (cytochrome b245 alpha) 基因编码。研究显示,C242T 基因多态性对 NADPH 氧化酶活性改变的影响较大,与高血压、颈动脉粥样硬化、脑梗死等多种疾病相关。国外学者认为,NADPH 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因 T 等位基因的突变会增加脑梗死的发病风险,在脑梗死患者 CT+TT 基因型频率明显高于正常对照;且在 LAACI 患者中频率最高<sup>[7-8]</sup>。研究还发现,C242T 基因多态性与脑梗死之间不仅存在显著的相关性,而且具有明显的种族差异,欧洲人种较亚洲人种更为显著<sup>[9]</sup>。国内学者张晨等<sup>[10]</sup>对青岛地区人群的研究显示,C242T 基因多态

性可能是颈动脉粥样硬化的危险因素之一。本课题组针对上海松江地区汉族人群 NADPH 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与 LAACI 相关性进行研究,发现 LAACI 患者 CT+TT 基因型频率及 T 等位基因频率明显高于对照组,与以往的研究结果一致。但也有学者报道 C242T 基因多态性与脑梗死无关<sup>[11]</sup>,可能与研究人群种族差异、研究方法、研究者的认识水平及样本量大小等因素相关。

2012 年一项纳入 6 个关于 C242T 基因多态性与脑梗死相关性研究(包括 1 948 例缺血性脑血管病患者和 2 357 例健康对照者)的 Meta 分析显示,C242T 基因多态性与全因缺血性脑梗死无相关性,但与 LAACI 具有显著相关性<sup>[12]</sup>。本研究组前期的研究也显示 C242T 基因多态性与未按病因分型、分组的全因脑梗死无显著的相关性<sup>[6]</sup>。但在本研究中发现,p22phox 亚基 C242T 基因发生突变是 LAACI 的一个独立危险因素。

研究证实,动脉粥样硬化与血脂代谢异常密切相关,LDL、HDL 经氧化修饰成 ox-LDL 和 ox-HDL 后可进一步使致动脉粥样硬化效应增强,加速动脉粥样硬化斑块形成、进展,导致动脉粥样硬化性心脑血管疾病发生<sup>[13-15]</sup>。研究还发现,NADPH 氧化酶是中性粒细胞和血管系统中活性氧的主要来源,活性氧通过诱导血管内炎性反应,影响脂质蛋白氧化、平滑肌细胞增生,使动脉粥样硬化斑块形成<sup>[16-17]</sup>。C242T 基因多态性影响了 NADPH 氧化酶的活性,通过改变血管系统中氧化还原状态,升高了血清氧化脂蛋白水平,促进动脉粥样硬化及斑块形成,同时也导致体内脂质过氧化产物 MDA 水平升高<sup>[18-19]</sup>。本研究也发现 LAACI 患者的 TG、TC 水平高于对照组,而 HDL 水平低于对照组。另外,LAACI 患者的脂蛋白氧化水平明显高于对照组,具有更高的 ox-HDL 及 MDA 水平。揭示 C242T 基因多态性可能通过脂蛋白氧化修饰参与了大动脉粥样硬化斑块的形成及进展,与 LAACI 发病密切相关。

综上所述,NADPH 氧化酶亚基 p22Phox C242T 基因多态性与 LAACI 的发生相关。推测 C242T 基因多态性可能通过改变 NADPH 氧化酶的活性,影响脂蛋白氧化修饰,参与了动脉粥样硬化斑块的发生和进展,是 LAACI 的发病机制之一。因此,降低 NADPH 氧化酶的活性,抑制脂质氧化,减轻动脉粥样斑块内的氧化应激甚至基因治疗等每一环节将来均有可能成为 LAACI 患者治疗和预防潜在的药物靶点和技术手段<sup>[20]</sup>,这仍需进一步研究证实。

### 参考文献

[1] 中国脑卒中医疗质量评估协作组. 中国急性缺血性脑卒中治疗现状[J]. 中华神经科杂志,2009,42(4):223-228.

- [2] LI B H, ZHANG L L, ZHANG B B, et al. Association between NADPH oxidase p22(phox) C242T polymorphism and ischemic cerebrovascular disease; a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56478.
- [3] SAN JOSÉ G, FORTUÑO A, BELOQUI O, et al. NADPH oxidase CYBA polymorphisms, oxidative stress and cardiovascular diseases [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2008, 114(3): 173-182.
- [4] SCHWARZ A, BONATERRA G A, SCHWARZBACH H A. Oxidized LDL-induced JAB1 influences NF-kappa B independent inflammatory signaling in human macrophages during foam cell formation[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 12.
- [5] YAO H, FERDAUS M Z, ZAHID H M, et al. Focal ischemic injury with complex middle cerebral artery in stroke-prone spontaneously hypertensive rats with loss-of-function in NADPH oxidases[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138551.
- [6] 李洪涛, 顾彬, 于芳苹, 等. 中国上海汉族人群 NADPH 氧化酶 p22phox 亚基 C242T 基因多态性与脑卒中相关性 [J]. *南京医科大学学报*, 2013, 33(8): 1081-1086.
- [7] GENIUS J, GRAU A J, LICHY C. The C242T polymorphism of the NAD(P)H oxidase p22(phox) subunit is associated with an enhanced risk for cerebrovascular disease at a young age [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 26(4): 430-433.
- [8] 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.
- [9] LI P P, QIU T M, QIN C. NADPH oxidase p22(phox) C242T polymorphism and ischemic cerebrovascular disease; an updated meta-analysis [J]. *Me Sci Monit*, 2015(21): 231-238.
- [10] 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.
- [11] AGO T, KURODA J, KAMOUCI 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.
- [12] GU L, SU L, LIANG B Y, et al. Association between the C242T polymorphism of p22phox gene and ischemic stroke; a meta-analysis [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 330(1/2): 100-110.
- [13] SOUMYARANI V S, JAYAKUMARI N. Oxidized HDL induces cytotoxic effects; implications for atherogenic mechanism [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2014, 28(11): 481-489.
- [14] MAIOLINO G, ROSSITTO G, CAIELLI P, et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts [J]. *Mediators Inflamm*, 2013: 714653.
- [15] WANG Y, JI L, JIANG R, et al. Oxidized high-density lipoprotein induces the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells by promoting the production of ROS [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(3): 204-216.
- [16] PAPA HARALAMBUS C A, GRIENDLING K K. Basic mechanisms of oxidative stress and reactive Oxygen species in cardiovascular injury [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 7(2): 48-54.
- [17] JI Y, GE J, ZHU Z, et al. Relationship between C242T polymorphism and arterial stiffness in an apparently healthy population [J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30(8): 488-492.
- [18] NAKANO T, MATSUNAGA S, NAGATA A, et al. NADPH oxidase p22(phox) Gene (CT)-T-242 polymorphism and lipoprotein oxidation [J]. *Clin Chim Acta*, 2003, 335(1/2): 101-107.
- [19] UENO T, WATANABE H, FUKUDA N, et al. Influence of genetic polymorphisms in oxidative stress related genes and smoking on plasma MDA-LDL, soluble CD40 ligand, E-selectin and soluble ICAM1 levels in patients with coronary artery disease [J]. *Med Sci Monit*, 2009, 15(7): CR341-348.
- [20] AGUILAR E C, DOS SANTOS L C, LEONEL A J, et al. Oral butyrate reduces oxidative stress in atherosclerotic lesion sites by a mechanism involving NADPH oxidase down-regulation in endothelial cells [J]. *J Nut Biochem*, 2016, 34(34): 99-105.

(收稿日期: 2017-09-14 修回日期: 2017-12-18)

(上接第 1619 页)

- [15] BALDERI T, CARLI F. Urinary retention after total hip and knee arthroplasty [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2010, 76(2): 120-130.
- [16] CHOI S, MAHON P, AWAD I T. Neuraxial anesthesia and bladder dysfunction in the perioperative period: a systematic review [J]. *Can J Anaesth*, 2012, 59(7): 681-703.
- [17] 瞿强, 张雯, 谢湘华, 等. 股骨粗隆间骨折术后康复国内进展 [J]. *实用老年医学*, 2013, 27(6): 516-518.

(收稿日期: 2017-08-23 修回日期: 2017-11-25)