

· 老年人高血压专栏 ·

线粒体 tRNA^{Gln} 对中国汉族人原发性高血压发病的影响

李宗斌, 刘昱圻, 李彦华, 朱 梅, 王 琳, 李 洪, 朱庆磊, 王士雯

(解放军总医院老年心血管病研究所, 北京 100853)

【摘要】 目的 检测线粒体 tRNA^{Gln} 在中国汉族原发性高血压患者中的突变情况, 并对发生突变的患者临床特征进行分析, 以观察线粒体 tRNA^{Gln} 突变与原发性高血压的关系, 探讨原发性高血压病患者母系遗传的遗传标志和临床特点。方法 采集并整理原发性高血压患者的一般资料、血常规、血生化及心脏彩色超声检查结果。分离白细胞并提取 DNA, 采用特异性的引物进行扩增, 得到靶基因, 将 PCR 产物纯化后测序, 并将测序结果与剑桥序列进行对比分析。采用 1:1 病例对照分析的方法, 对发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者和未发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者的一般资料、血生化、血常规和心脏超声结果进行对比分析。结果 通过对 990 名原发性高血压患者线粒体 DNA 进行突变分析, 发现 33 名患者在 8 个位点存在 tRNA^{Gln} 突变。突变发生频率最高的位点为 A4386G, 16 名患者在该位点发生突变。与未发生 tRNA 突变的原发性高血压患者相比, 发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者的平均发病时间显著提前, 这种早发现象与体质指数大小无关。tRNA^{Gln} 突变对原发性高血压患者的血生化、血常规及心脏的结构和功能都产生显著的影响, 不同的线粒体 tRNA 突变对它们的影响程度不同。多数发生 tRNA 突变的患者具有母系遗传史, 并且符合线粒体遗传的特点。结论 临床上部分原发性高血压患者出现母系遗传的特点, 可能与线粒体 tRNA^{Gln} 突变有关。tRNA^{Gln} 突变可能导致线粒体结构和功能的变化, 从而影响血脂代谢、电解质平衡以及血细胞的稳态, 并可能导致心脏结构和功能的异常, 这或许与原发性高血压的发生发展有关。

【关键词】 线粒体 tRNA^{Gln}; 基因突变; 原发性高血压; 母系遗传

【中图分类号】 R544.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403 (2011) 03-0210-05

Effect of mitochondrial tRNA^{Gln} mutation on development of essential hypertension in Chinese Han individuals

LI Zongbin, LIU Yuqi, LI Yanhua, ZHU Mei, WANG Lin, LI Yang, ZHU Qinglei, WANG Shiwen

(Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To observe the relationship between the mitochondrial tRNA mutation and the essential hypertension by examining the mutation of tRNA^{Gln} in Chinese Han individuals, and to explore the genetic signs and clinical characteristics of maternally inherited essential hypertension. **Methods** We collected the data of all subjects, including general information, routine blood test, blood biochemical examination and color Doppler echocardiography. The white blood cells were isolated and DNA extraction were performed. The target gene fragment was amplified using the special primers. The polymerase chain reaction products were purified and sequenced. The sequencing results were compared against databases of known sequences using Basic Local Alignment Search Tool (BLAST). We also carried out a 1:1 case-control study to compare the collected data of the essential hypertensive subjects who carried tRNA^{Gln} mutation and those who did not carry the mutation. **Results** The analysis of mitochondrial DNA mutation were performed in 990 essential hypertensive subjects, and we found a total of 8 mutation sites in 33 subjects. The most frequent mutation was A4386G, which was observed in 16 subjects. The onset age of essential hypertension was earlier in individuals carrying the tRNA^{Gln} mutation than those who did not bear the tRNA^{Gln} mutation, but which was not associated with the change of body mass index. The tRNA^{Gln} mutation significantly affected the results of blood biochemical examination, routine blood test, and heart structure and function, also in a tRNA^{Gln} mutation-dependent manner. Most essential hypertensive patients carrying tRNA^{Gln} mutation had maternally inherited history, which fulfilled the feature of mitochondrial hereditary. **Conclusion** Part of the essential hypertension patients clinically present with the characteristics of maternal inheritance, which might be associated with the tRNA^{Gln} mutation. tRNA^{Gln} mutation might result in the change of mitochondrial structure and function, and thus damage the blood metabolism, the balance of the blood electrolyte, the steady-state of the blood cells and the heart structure and function, which may be involved in the progress of the essential hypertension.

收稿日期: 2010-09-25; 修回日期: 2011-02-18

基金项目: 国家自然科学基金 (30700305, 81030002); 北京市科技新星计划 (2008A064); 中国博士后基金 (20080431356)。

通讯作者: 王士雯, Tel: 010-66936761, E-mail: w3ww2008@126.com

【Key words】 mitochondrial tRNA^{Gln}; gene mutation; essential hypertension; maternally inheritance

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (30700305; 81030002); Beijing Program of New Talents in Science and Technology (2008A064); National Postdoctor Fund of China (20080431356).

由于原发性高血压患者具有家族遗传的特性,并且发现母系遗传发生率高于父系遗传^[1,2],人们逐渐开始关注线粒体基因在原发性高血压发病中的作用。

自从1998年第一个疾病相关的线粒体突变位点被确认,迄今已经报道了近200个与疾病相关的线粒体基因突变,其中绝大多数位于tRNA基因上^[3]。虽然tRNA基因只构成整个线粒体基因组的10%,但这些基因却是研究线粒体基因突变与疾病发生关系的热点。线粒体tRNA基因突变与疾病的关系是非常复杂的,单个线粒体tRNA基因突变可以产生不同的症状,而不同的基因突变又可以引发同一种疾病。线粒体tRNA突变基因导致的疾病多与细胞的能量代谢障碍有关。近年来,研究人员一直在研究线粒体tRNA突变基因型与表型之间的关系及其分子机制^[4-6]。很多文献归纳了tRNA循环周期过程中临床和分子生物学特征及其分子机制^[7,8]。线粒体tRNA突变后,氨基酰化特性和线粒体中氨基酰-tRNA的稳态水平、tRNA合成、结构、稳定性以及与翻译机器成分的相互作用都可能发生改变。然而,迄今为止,其详细机制还不清楚。

本研究采用直接基因测序的方法,对原发性高血压患者线粒体 tRNA^{Gln} 的突变情况进行筛选,并对发生突变的患者的临床特征进行分析,以期全面评估线粒体 tRNA^{Gln} 变化与原发性高血压的关系,探讨原发性高血压病患者母系遗传的遗传标志和临床特点。

1 对象与方法

1.1 对象

原发性高血压患者的入选标准严格按照 1999 年 WHO/ISH 指南确定的标准:(1)有明确原发性高血压病史并且已服用抗高血压药物治疗者;(2)未服用抗高血压药物治疗,收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg。共收集原发性高血压患者 990 例。研究所入选的所有参与者均签署知情同意书。排除继发性高血压;排除心肌梗死、心力衰竭、肥厚型心肌病、扩张型心肌病、瓣膜病以及先天性心脏病;排除持续性房颤、完全性房室传导阻滞等心律失常;排除神经系统异常、慢性阻塞性肺病、肾功能不全及肝功能不

全;排除甲状腺功能亢进或低下、恶性肿瘤或自身免疫性疾病。

1.2 研究方案

采用自行设计的调查表,对入选的患者和对照组逐项进行询问和测量,并整理归档。调查内容:

(1)一般情况包括姓名、性别、出生年月、心率、身高、体重,计算体质量指数 (body mass index, BMI), $BMI = \text{体重} / \text{身高}^2$ (kg / m^2); (2)既往疾病史及原发性高血压病家族史; (3)辅助检查:包括空腹血糖、血脂、肾功能、血电解质、血常规、心脏超声等。左室质量指数 (left ventricular mass index, LVMI) 的计算公式为: $LVMI = LVM / BSA$, 其中 LVM 为左室质量 (left ventricular mass), BSA 为体表面积 (body surface area)。根据 Devereux 校正公式^[9]计算左室质量,所采用的公式是 $LVM = 0.8 \times 1.04 \times [(LVDd + IVST + LVPWT)^3 - LVDd^3] + 0.6$, 其中 LVDd 为左室舒张末内径 (left ventricular diastolic dimension), IVST 为室间隔厚度 (interventricular septum thickness), LVPWT 为左室后壁厚度 (left ventricular posterior wall thickness)。 $BSA = 0.0061 \times \text{身高} (\text{cm}) + 0.0128 \times \text{体重} (\text{kg}) - 0.1529$ 。心排血量 (cardiac output, CO) = 每搏输出量 $\times$ 心率;心脏指数 (cardiac index, CI) = 心排血量/体表面积。

1.3 线粒体 tRNA^{Gln} 突变的检测

按常规方法提取线粒体 DNA, 设计线粒体 DNA 特异性的引物, 以提取的 DNA 为模板, 进行 PCR 扩增得到目的片段^[10]。总反应体系为 25 μL , 包括: 2 $\times$ PCR master mix 10 μL , 20 $\mu\text{mol/L}$ 的上、下游引物各 0.3 μL , 剩余体积由 cDNA 和水补足。反应条件: 94 $^{\circ}\text{C}$ 30s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 30s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 45s; 最后于 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 10min, PCR 产物于 1.5% 琼脂糖凝胶中电泳并拍照。引物序列为: 上游引物 5'-TGGCTCCTTTAACCTCTCCA-3'; 下游引物 5'-AAGGATTATGGATGCGGTTG-3'。将 PCR 产物用 Qlaexii 纯化试剂盒进行纯化, 然后用 Big Dye Terminator Cycle 测序反应试剂盒处理, ABI3700 DNA 自动测序仪直接测序分析。DNA 测序结果用美国国立生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) 网络程序进行 Blast 同源性比较。对发现突变的 PCR 产物重复测序 3 次, 以排除实验误差。

1.4 统计学处理

用 SPSS 10.0 进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间计量资料采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结 果

2.1 原发性高血压患者线粒体 tRNA^{Gln} 突变发生的基本情况

通过对 990 名原发性高血压患者线粒体 DNA 进行突变分析, 共发现 33 名患者具有 tRNA^{Gln} 突变。有 16 名患者在 A4386G 位点发生突变; 8 名患者在 G4394A 位点发生突变; 3 名患者在 U4343C 位点发生突变; 在 U4395C, U4388C, A4353G, G4354A 位点各有 1 名患者发生突变。本研究发现的所有突变位点既往均无与心血管系统及其他疾病有关的相关报道。

2.2 携带 tRNA^{Gln} 突变原发性高血压患者的一般特征

我们对发生和未发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者的一般资料进行了统计分析, 结果如表 1 所示。在 33 名发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者中, 分别有 25 名男和 8 名女性, 男女比例接近为 3:1。发生 tRNA^{Gln} 的原发性高血压患者平均发病年龄明显低于未发生 tRNA^{Gln} 的患者 ($P < 0.05$), 两者 BMI 无统计学差异。

表 1 有、无 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者一般资料比较 ($n=33$)

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	发病年龄(岁)	BMI(kg/m ²)
有突变组	25/8	64±16	50±13	25.1±3.1
无突变组	25/8	64±14	55±13*	25.6±2.9

注: BMI: 体质指数。与有突变组比较, * $P < 0.05$

2.3 携带 tRNA^{Gln} 突变原发性高血压患者血生化特征

对发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者和未发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者的血生化资料进行了统计分析, 结果如表 2 所示。发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血钾、血钠、血镁的平均值明显低于无突变组 ($P < 0.05$), 而肌酐 (Creatinine, Cr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 的平均值明显高于无突变组患者。两组血糖、高密度脂蛋白方面无统计学差异。

2.4 携带 tRNA^{Gln} 突变原发性高血压患者血常规特征

对发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者和未

发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者的血常规资料进行统计分析发现, 发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者红细胞 (red blood cell, RBC)、血红蛋白 (hemoglobin, HB) 平均值、血小板 (platelet, PLT) 平均值均明显低于无突变组 ($P < 0.05$), 而两者白细胞无统计学差异 (表 3)。

2.5 携带 tRNA^{Gln} 突变原发性高血压患者心脏超声的特征

对发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者和未发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者的心脏超声资料进行统计分析发现, 发生与不发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者的心脏超声结果无统计学差异 (表 4)。

表 2 有、无 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者血生化比较 ($n=33$, mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

指标	有突变组	无突变组
TG	1.5±0.8	1.6±1.1
TC	4.1±0.9	4.8±0.8*
HDL-C	1.2±0.3	1.3±0.7
LDL-C	2.2±0.7	3.1±1.1*
血糖	5.2±0.9	5.4±1.0
BUN	6.1±2.2	4.1±1.2*
Cr	80±22	73±16*
血钾	4.2±0.5	4.6±0.5*
血钠	139.1±4.2	140.9±2.0*
血镁	0.87±0.10	0.92±0.11*

注: TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; BUN: 尿素氮; Cr: 肌酐。与有突变组比较, * $P < 0.05$

表 3 有、无 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者血常规比较 ($n=33$, $\bar{x} \pm s$)

组别	WBC ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	HB (g/dL)	PLT ($10^9/L$)
有突变组	6.2±1.5	4.3±0.6	135±20	204±49
无突变组	6.0±1.3	4.6±0.5*	144±14*	225±41*

注: WBC: 白细胞; RBC: 红细胞; HB: 血红蛋白; PLT: 血小板。与有突变组比较, * $P < 0.05$

表 4 有、无 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者心脏超声比较 ($n=33$, $\bar{x} \pm s$)

指标	有突变组	无突变组
LVMI(g/m ²)	102±20	97±22
IVSD(mm)	10.9±1.0	11.2±2.1
LVPWd(mm)	10.1±1.0	10.3±1.7
LVIDd(mm)	47±4	46±6
LVIDs(mm)	29±4	29±6
LA(mm)	37±5	35±5
SV(ml/beat)	69±12	65±15
EF(%)	67±7	67±9
CO(L/min)	4.9±0.9	4.7±0.9
CI[L/(min·m ²)]	2.8±0.7	2.7±0.5

注: LVMI: 左室重量指数; IVSD: 室间隔厚度; LVPWd: 舒张末期左室后壁厚度; LVIDd: 舒张末期左室内径; LVIDs: 收缩末期左室内径; LA: 左心房; SV: 每搏输出量; EF: 射血分数; CO: 心输出量; CI: 心脏指数

2.6 携带 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者家系调查

通过病史回顾, 我们发现在发生 tRNA^{Gln} 突变的 33 例原发性高血压患者中, 有 14 名患者有高血压母系遗传史, 有 3 名患者具有父系遗传史, 2 名患者有父母双系遗传史, 14 名患者否认有家族遗传史。

图 1 为发生 tRNA^{Gln} 突变的一名原发性高血压患者的系谱图。该家系先证者为 46 岁男性, 血压最高达 140/110 mmHg, 经伲福达等抗高血压治疗后血压稳定在 120/80 mmHg。母亲及 1 个弟弟为高血压患者。患者除血压高之外, 血糖、血脂、血常规、生化及心脏超声检查等均未发现异常, 其他生理学参数也均在正常范围之内。通过测序发现, 该患者存在 U4343C 突变。从系谱图中可以看出, 该患者的发病情况符合母系遗传的特点。

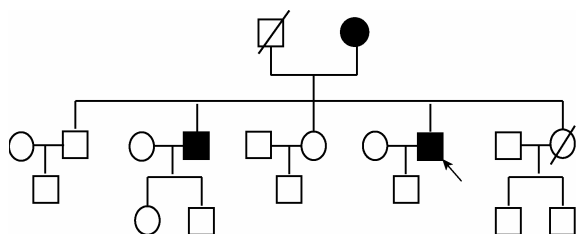


图 1 tRNA^{Gln} U4343C 患者系谱图 (箭头所指为先证者)

3 讨论

在哺乳动物细胞中, 存在着两套蛋白质翻译系统: 一套存在于细胞质中, 负责细胞绝大多数蛋白质的翻译; 另一套则位于线粒体中, 负责一部分线粒体蛋白质的翻译, 两套翻译系统均有独立的一套 tRNA。线粒体 tRNA 基因全部是单拷贝基因, 任何一个 tRNA 基因上的突变都将直接影响到线粒体翻译系统的稳定性, 而且, 不同于蛋白质基因可以通过密码子的摇摆性和三级结构上的代偿在一定程度上抵消单点突变的影响^[11, 12], 编码线粒体 tRNA 的基因上的任何一个点突变对线粒体活力都可能致命影响。线粒体 tRNA 与人类疾病之间的高度相关性, 吸引了众多科学家的研究兴趣。尽管线粒体 tRNA 基因突变导致疾病的分子机理还不清楚, 但越来越多的证据显示, 致病性突变会对线粒体 tRNA 的结构和功能造成严重的破坏。系统地研究线粒体 tRNA 突变与疾病发生的关系, 不但有助于帮助我们理解线粒体突变相关性疾病的发生机制, 甚至可能帮助疾病的早期诊断、预防和治疗。

线粒体基因突变与原发性高血压的研究是高血

压研究领域的新焦点, 最近 Schwartz 等^[13]用全基因扫描的方法观察了 20 名患有原发性高血压的美国人

的线粒体基因突变的情况, 共发现了 297 个位点的改变, 其中包括 15 个 tRNA 的突变。

本研究通过直接测序的方法在 tRNA^{Gln} 上共发现了 8 个位点的突变。与未发生 tRNA 突变的原发性高血压患者相比, 发生 tRNA 突变的原发性高血压患者的共同特征是高血压的发病时间明显提前。表明携带 tRNA 突变的患者在环境因素的刺激下更易于发生高血压。

既往研究表明 BMI 与原发性高血压的早发现象相关, 因此我们对比分析了有、无线粒体 tRNA 突变的原发性高血压患者 BMI 是否存在差异, 结果表明两组患者 BMI 不存在统计学差异, 表明该研究中出现的原发性高血压早发现象与 BMI 无关。

既往研究已经证实血糖、血脂、Cr、BUN 等生化指标的异常与原发性高血压的发生和发展密切相关。为明确线粒体 tRNA 突变是否会影响血糖、血脂、Cr、BUN 等生化指标, 我们又对发生和未发生 tRNA 突变的相关生化指标进行了对比分析。结果显示, 发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者 TC、LDL-C 水平明显低于无突变组, 而 Cr、BUN 水平明显高于无突变组患者。表明 tRNA^{Gln} 突变可能会影响原发性高血压患者胆固醇的代谢, 其可能机制尚不清楚, 需要进一步的研究。

血电解质在原发性高血压的发生、发展过程中亦发挥重要的作用, 其中血钾、血钠和血镁的变化与原发性高血压的关系更为密切。本研究发现发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者血钾平均值均显著低于无突变组; 发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者血钠、血镁低于无突变组。动物实验和流行病学调查都已经证实, 增加钾和镁的摄入能够有效的减低血压。我们推测 tRNA^{Gln} 突变对血钾、血镁浓度的下调作用, 可能直接或间接的参与原发性高血压的发生和发展。该研究结果提示在治疗具有母系遗传特征的原发性高血压患者时应注意检测其血电解质的变化, 当血电解质异常的时候, 应及时调整电解质, 以便更好的控制血压。

国内外的研究发现, 血细胞的变化与原发性高血压的发生和发展密切相关。本实验结果表明, 发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者红细胞、血红蛋白、血小板均明显低于无突变组。红细胞是机体血液循环系统中最多的有形成分, 具有携带氧气、

清除自由基、维持电解质平衡等诸多功能。红细胞数量和血红蛋白浓度的减少将会导致血液中氧含量的减少,可能会促进原发性高血压的发生和发展。研究还发现发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者血小板明显低于无突变组,其临床意义和可能机制尚不清楚。

通过对心脏超声结果的分析,发现 tRNA^{Gln} 突变对心脏的结构和功能影响不大。我们还对发生 tRNA^{Gln} 突变的原发性高血压患者家族遗传史进行了调查,并对部分患者的家系遗传情况做了系谱图分析。结果发现,多数发生 tRNA 突变的患者具有母系遗传史,并且符合线粒体遗传的特点。

综上所述,本研究表明线粒体 tRNA^{Gln} 突变可能会导致其结构和功能的变化,进而通过干扰血脂代谢、破坏水电解质的平衡以及血细胞的稳态,参与原发性高血压的发生和发展。临床上部分原发性高血压患者出现明显的母系遗传的特点,可能与线粒体 tRNA^{Gln} 突变有关。本研究为以后从线粒体基因水平寻找原发性高血压发生、发展的原因提供了坚实的理论基础。

【参考文献】

- [1] Delles C. Mitochondria, maternal transmission and hypertension[J]. J Hypertens, 2007, 25(10): 2001-2003.
- [2] Yang Q, Kim SK, Sun F, *et al.* Maternal influence on blood pressure suggests involvement of mitochondrial DNA in the pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study[J]. J Hypertens, 2007, 25(10): 2067-2073.
- [3] Dominiczak AF, Negrin DC, Clark JS, *et al.* Genes and hypertension: from gene mapping in experimental models to vascular gene transfer strategies[J]. Hypertension, 2000, 35 (1 Pt 2): 164-172.
- [4] Gharavi AG, Phillips RA, Finegood DT, *et al.* Glycogen synthase polymorphism, insulin resistance and hypertension[J]. Blood Pressure, 1996, 5(2): 86-90.
- [5] Yang W, Huang J, Ge D, *et al.* Lipoprotein lipase gene is in linkage with blood pressure phenotypes in Chinese pedigrees[J]. Human Genetics, 2004, 115(1): 8-12.
- [6] Motone M, Katsuya T, Ishikawa K, *et al.* Association between hepatocyte growth factor gene polymorphism and essential hypertension[J]. Hypertens Res, 2004, 27(4): 247-251.
- [7] Zhao W, Wang L, Lu X, *et al.* A coding polymorphism of the kallikrein 1 gene is associated with essential hypertension: a tagging SNP-based association study in a Chinese Han population[J]. J Hypertens, 2007, 25(9): 1821-1827.
- [8] Geller DS. A mineralocorticoid receptor mutation causing human hypertension[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2001, 10(5): 661-665.
- [9] Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, *et al.* Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings[J]. Am J Cardiol, 1986, 57(6): 450-458.
- [10] Zongbin Li, Yuqi Liu, Li Yang, *et al.* Maternally inherited hypertension is associated with the mitochondrial tRNA^{Leu} A4295G mutation in a Chinese family[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 367(4): 906-911.
- [11] Wittenhagen LM, Kelley SO. Dimerization of a pathogenic human mitochondrial tRNA[J]. Nat Struct Biol, 2002, 9(8): 586-590.
- [12] Wittenhagen LM, Roy MD, Kelley SO. The pathogenic U3271C human mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) mutation disrupts a fragile anticodon stem[J]. Nucleic Acids Res, 2003, 31(2): 596-601.
- [13] Schwartz F, Duka A, Sun F, *et al.* Mitochondrial genome mutations in hypertensive individuals[J]. Am J Hypertens, 2004, 17(7): 629-635.

(编辑:王雪萍)