

· 临床研究 ·

线粒体转运 RNA 基因突变与原发性高血压的相关研究

孙艳梅^{1,2}, 张玉霄¹, 卢才义¹, 李泱^{1*}

(¹ 解放军总医院第一医学中心心血管内科, 北京 100853; ² 赤峰松山医院心血管内科, 赤峰 024000)

【摘要】 目的 探究线粒体转运 RNA (tRNA) 基因突变与母系遗传原发性高血压 (EH) 的关联性。**方法** 依据 EH 诊断和母系遗传判别标准, 筛选 2015 年 1 月至 2018 年 12 月解放军总医院心血管内科收治的母系遗传 EH 患者 17 例 (A 组)、非母系遗传 EH 患者 65 例 (B 组)。选取同期来院进行健康体检的正常对照人群 33 名 (C 组)。对全线粒体 DNA (mtDNA) 进行测序并与线粒体基因文库 MitoMap 的修正剑桥序列进行比对, 分析 3 组受试者线粒体 tRNA 基因突变率差异及其与母系遗传 EH 发生的关系。应用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析。**结果** 纳入人群中母系遗传 EH 占总 EH 20.7% (17/82)。mtDNA 序列对比分析发现, 与 C 组 (0.04%) 比较, A 组 (0.28%, $P=0.024$) 及 B 组 (0.12%, $P=0.046$) 患者线粒体 tRNA 基因总变异率明显升高, 但 A 与 B 组间比较差异无统计学意义 ($P=0.076$)。对 A 组患者进一步分析显示, 仅有 1 个线粒体 tRNA 基因位点突变的先证者 A06、A11 和 A13 所在 3 个家系分别发生 mtDNA A5823G、mtDNA T4386C 与 mtDNA C15910T 突变, 三个家系母系成员 EH 发病率分别为 53.8% (7/13)、87.5% (7/8) 和 75.0% (9/12), 发病率均较高, 提示这 3 个位点突变可能与母系遗传 EH 发生密切关联。另外, mtDNA 5597 缺失在 A 组 (4 例, 23.5%)、B 组 (14 例, 21.5%) 和 C 组 (1 例, 3.0%) 均出现。与 C 组比较, A 组 ($P=0.002$) 与 B 组 ($P=0.002$) 患者 mtDNA 5597 缺失率均显著升高, 但 A 组与 B 组间比较差异无统计学意义 ($P=0.127$)。**结论** mtDNA A5823G、mtDNA T4386C 与 mtDNA C15910T 突变与母系遗传 EH 有较好的关联性, 但 mtDNA 5597 缺失与母系遗传 EH 关系不大。

【关键词】 线粒体基因突变; 转运 RNA; 母系遗传; 原发性高血压

【中图分类号】 R596 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.08.125

Correlation analysis between mitochondrial DNA mutation and essential hypertension

SUN Yan-Mei^{1,2}, ZHANG Yu-Xiao¹, LU Cai-Yi¹, LI Yang^{1*}

(¹ Department of Cardiology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ² Department of Cardiology, Chifeng Songshan Hospital, Chifeng 024000, China)

【Abstract】 Objective To explore the relationship between mutations of mitochondrial transfer RNA (tRNA) gene and maternal essential hypertension (EH). **Methods** According to the criteria of EH diagnosis and maternal inheritance discrimination, 17 patients with maternal inheritance EH (group A) and 65 patients with non-maternal inheritance EH (group B) were screened out from our hospital during January 2015 to December 2018. Thirty-three healthy individuals who took physical examination in our hospital during the same period were also subjected as control group. The whole mitochondrial DNA (mtDNA) was sequenced and compared with the modified Cambridge sequence of MitoMap. The mutation rate of mitochondrial tRNA gene and its relationship with maternal inheritance EH were analyzed in the 3 groups. SPSS statistics 19.0 was used for data analysis. **Results** The subject with maternal EH accounted for 20.7% (17/82) of the EH population screened. Compared with control group (0.04%), the total variation rate of mitochondrial tRNA gene was significantly higher in group A (0.28%, $P=0.024$) and group B (0.12%, $P=0.046$), but there was no significant difference between group A and group B ($P=0.076$). Further analysis for group A showed that only one mitochondrial tRNA locus mutation in probands A06, A11 and A13 occurred mtDNA A5823G, mtDNA T4386C and mtDNA C15910T mutations in 3 families respectively. The incidence of EH in maternal members of 3 families was 53.8% (7/13), 87.5% (7/8) and 75.0% (9/12), respectively. The incidence of EH was high, suggesting that the mutations at these 3 loci might be closely related to maternal EH. In addition, mtDNA 5597 deletions were found in group A (4 cases, 23.5%), group B (14 cases, 21.5%) and control group (1 case, 3.0%). Compared with control group, the deletion rate of mtDNA 5597 was significantly higher in group A ($P=0.002$) and

收稿日期: 2019-04-09; 接受日期: 2019-06-14

基金项目: 内蒙古卫健委卫生计生科研计划项目[内卫科字(2014)193]

通信作者: 李泱, E-mail: liyangbsh@163.com

group B ($P=0.002$), but there was no significant difference between group A and group B ($P=0.127$). **Conclusion** The mutations of mtDNA A5823G, mtDNA T4386C and mtDNA C15910T are closely related to maternal inheritance EH but the deletion of mtDNA 5597 was not related to maternal EH.

【Key words】 mitochondrial gene mutation; transfer RNA; matrilineal inheritance; essential hypertension

This work was supported by the Project of Scientific Research Plan for Health and Family Planning of Inner Mongolia Health Commission (2014–193).

Corresponding author: Li Yang, E-mail: liyangbsh@163.com

原发性高血压(essential hypertension, EH)受多种环境因素和遗传因素的共同影响,其中遗传因素占30%~60%。然而,全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)表明核基因突变不能很好地解释EH的发病机制。诸多研究者显示,心血管疾病与具有母系遗传模式的线粒体基因(mitochondrial DNA, mtDNA)突变密切相关,而EH患者表现为典型的母系遗传特点^[1,2],因此认为EH可能与mtDNA突变有关。目前发现与高血压发病相关的线粒体转运RNA(transfer RNA, tRNA)对应的基因突变分别为线粒体tRNA^{Ile}、tRNA^{Met}、tRNA^{Gln}和tRNA^{Met}/tRNA^{Gln}突变等,提示线粒体tRNA的基因突变可能在EH发病过程中起着重要的作用^[3–6]。突变对tRNA转录修饰及其蛋白翻译等功能(如tRNA代谢水平、蛋白质翻译水平、呼吸链功能及氧耗率等)产生影响,从而影响线粒体功能,进一步改变血管内皮细胞和平滑肌细胞的功能,导致细胞的增殖与凋亡失调,血管重构,收缩功能异常,引起血压的改变。尽管有较多研究已表明mtDNA突变可引起血压的改变^[7–11],但这些研究的患者多来自散在家系。本研究依照EH的发病特点,结合母系遗传特征,对多个家系的EH患者采用全mtDNA测序的模式,探讨线粒体tRNA的基因突变与EH特别是具有母系遗传特征的EH间关系,以期临床及早诊断并预防EH提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年1月至2018年12月解放军总医院心血管内科收治的EH患者82例,根据母系遗传判别标准,分为母系遗传EH组(A组, $n=17$)和非母系遗传EH组(B组, $n=65$)。另选取同期来本院进行健康体检的健康人群作为对照组(C组, $n=33$)。受试者均为汉族。EH判断标准:既往明确诊断为EH,目前服药治疗血压维持正常或 $\geq 140/90$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);或者既往无高血压病史,门诊不同日随访2次平均收缩压 ≥ 140 mmHg或平均舒张压 ≥ 90 mmHg(间隔24 h)。母

系遗传EH判别标准:参考以往研究者母系遗传高血压家系的标准,2代母系成员中都有EH患者,且至少有一代有2例以上(含2例)同代母系成员明确诊断为EH^[12]。为了减少非母系遗传EH对实验的影响,还增加2个条件,一为三代母系成员均有EH患者;二为非母系成员EH者不能超过1例。非母系遗传判别标准:除本人为EH患者外,三代母系成员内无任何1名明确诊断为EH。健康对照组标准:包括本人在内的三代所有家系成员中均无EH。排除标准:(1)继发于肾脏病、内分泌疾病、血管病变、颅脑病变及其他疾病的继发性高血压;(2)伴有严重的心力衰竭、心肌病、风心病、先天性心脏病;(3)明确诊断为其他线粒体病,如线粒体脑病乳酸性酸中毒伴卒中样发作、母系遗传性心肌病、Leber's眼病、肌阵挛癫痫伴肌肉破碎红纤维综合征、慢性进行性眼外肌麻痹、帕金森病、老年痴呆症、母系遗传性耳聋、氨基糖苷诱发的耳聋等;(4)恶性肿瘤或血液系统疾病(如严重贫血、再生障碍性贫血及淋巴瘤等);(5)正在服用避孕药或已经妊娠或半年内准备妊娠的妇女;(6)有肝炎、HIV阳性、梅毒等传染病;(7)主管临床医师认为不适合参与该研究。本研究通过解放军总医院医学伦理委员会批准同意实施,所有志愿者均签署知情同意书。A及B组患者在确定符合纳入排除标准后预约时间抽血,对照组在体检时按照血生化和血常规检测取样的要求抽血。每位志愿者外周静脉抽血5 ml用以后期检测分析。

1.2 方法

1.2.1 全血样本DNA提取及检测 取新鲜抗凝外周静脉血3 ml,加到预先装入9 ml红细胞裂解液的15 ml离心管中,3 000 转/min,离心10 min,吸弃上清,加1 ml蛋白沉淀液振荡25 s混匀。3 000 转/min,离心10 min,取上清约3 ml置入另一只干净的15 ml离心管中,加入等体积异丙醇轻柔颠倒,出现棉絮状或丝状白色DNA沉淀。自然沉淀白色DNA后弃大部分上清,然后加入3 ml 70%乙醇,颠倒10次,3 000 转/min,离心1 min,弃上清,空气晾干沉淀5~10 min,加入DNA溶解液250 μ l溶解DNA。采用超微量蛋白核酸分析仪(上海谱元仪器公司)检测

DNA 浓度(合格标准 $A_{260\text{nm}}/A_{280\text{nm}} > 1.6$),并行电泳检测。

1.2.2 全 mtDNA 扩增及测序分析 在 GenBank 中查询人全 mtDNA 序列,采用 32 对交叉重叠引物进行扩增。PCR 扩增全长线粒体 16.6kb,DNA 片段长度 306~805 bp,平均 594 bp,扩增的基因多于实际 mtDNA 长度约 14.4%。纯化 PCR 产物,在自动测序仪上进行 DNA 测序,并用 Mac Vector™ 7.0 (Oxford Molecular Ltd, Oxford, England) 软件对 DNA 测序,结果与线粒体基因文库 MitoMap 的修正剑桥序列进行比对分析。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析。多组间比较(均为满足正态分布的数据)应用方差分析。采用双向无序卡方检验及 Scheffe 多重比较法对线粒体 tRNA 基因突变率差异进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者基线资料比较

3 组受试者性别比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其他资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$;表 1)。

2.2 母系遗传 EH 占 EH 人群的比例

纳入人群中 共有 82 例患者明确诊断为 EH,其中母系遗传 EH 17 例,占 20.7%,低于 Yang 等^[12]报道的由线粒体效应引起的 EH 比例(35.2%)。

2.3 3 组受试者线粒体 tRNA 基因总突变率比较

线粒体 tRNA 基因的碱基总数为 1504 个,则 A、B、C 3 组受试者线粒体 tRNA 基因碱基总数分别为 25568、97760 和 49632 个。对各组线粒体 tRNA 的基因突变分析显示,3 组相应的总变异率依次为 0.28% (74/25568)、0.12% (126/97760) 及 0.05% (24/49632)。采用 Scheffe 多重比较法分析发现,A 组($P = 0.024$)与 B 组($P = 0.046$)tRNA 基因总变异率均明显高于 C 组,提示 EH 的发生确实与线粒体 tRNA 基因突变

密切相关,但 A 与 B 组间比较差异无统计学意义($P = 0.076$),考虑这可能与样本量小有关。

2.4 EH 家系线粒体 tRNA 基因变异分析

为了明确母系遗传 EH 与 mtDNA 突变的关系,对 A 组的 17 个家系(A01~A17)线粒体 tRNA 基因突变分析,结果发现仅有 1 个线粒体 tRNA 基因位点突变的先证者有 A06、A11 和 A13,其所在 3 个家系发生的突变依次为 mtDNA A5823G、mtDNA T4386C 与 mtDNA C15910T。即 mtDNA5823 位于线粒体 tRNA^{Cys} 基因相应位点的碱基 A 突变为 G,mtDNA 4386 位点 tRNA^{Gln} 基因对应碱基 T 突变为 C,mtDNA 15910 位点 tRNA^{Thr} 基因对应碱基 C 突变为 T (表 2)。A06 号家系所调查的母系成员共 13 名,其中 7 例成员诊断为 EH,占比 53.8%(7/13)。A11 号家系的母系成员 8 名,7 例诊断为 EH 患者,占比 87.5%(7/8);A13 号家系的母系成员 12 名,9 例为 EH 患者,占比 75.0%(9/12),表明这 3 个家系中 EH 的发生具有典型的母系遗传特征,提示这 3 个位点的突变可能与 EH 发生密切关联。测序峰值曲线表明,以上突变在外周静脉血白细胞中均表现为单纯均质性突变体(图 1)。

分析 A 组线粒体 tRNA 基因变异还发现,mtDNA 5597 缺失在 4 个无任何血缘关系的家系中均出现。采用对比抽样人群线粒体 tRNA 基因碱基测序的方式,发现 115 位受试者中 19 名出现上述相同突变,其中 A 组 4 例(23.5%),B 组 14 例(21.5%),C 组 1 例(3.0%)。采用 Scheffe 多重比较法分析发现,A 组与 B 组的 mtDNA 5597 缺失率差异无统计学意义($P = 0.127$),A 组与 C 组的发生率($P = 0.002$)和 B 组与 C 组的发生率($P = 0.002$)差异明显。提示 mtDNA 5597 缺失与 EH 的发生可能有关,但与母系遗传 EH 的发生无必然联系。对 A01 号的家系线粒体 tRNA 基因变异发现,A01 号先证者有 mtDNA 5597 缺失,但其子虽诊断为 EH 却未发现 mtDNA 5597 的缺失,这也间接表明此位点突变与母系遗传 EH 无必然联系。

表 1 3 组受试者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data among 3 groups

Group	n	Age	Gender (male/female)	FBG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)
A	17	57.5±5.6	14/3	4.63±0.64	1.56±0.22	4.72±0.25	1.66±0.23	142.4±15.4	100.3±9.7
B	65	51.4±9.2	21/44	4.57±0.94	1.62±0.13	5.01±0.14	1.61±0.33	138.1±16.1	103.7±12.8
C	33	55.0±10.9	16/17	4.88±0.78	1.48±0.21	4.82±0.14	1.58±0.29	140.1±14.7	98.5±15.2
P value		0.030	0.032	0.165	0.362	0.225	0.249	0.147	0.187

A: matrilinear inheritance essential hypertension group; B: non-matrilinear inheritance essential hypertension group; C: control group. FBG: fasting blood glucose; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; TC: total cholesterol; TG: triglycerides.

表 2 母系遗传 EH 家系的线粒体 tRNA 基因突变情况

Table 2 Mitochondrial tRNA gene mutations in maternal EH families				
maternal EH families				
Gene locus	Specimen sequence	Cambridge sequence	Encoding product	Specimen
4386	C	T	tRNA ^{Gln}	A11
5597	·	A	tRNA ^{Ala}	A02
5597	·	A	tRNA ^{Ala}	A07
5597	·	A	tRNA ^{Ala}	A10
5597	·	A	tRNA ^{Ala}	A01
5823	G	A	tRNA ^{Cys}	A06
15910	T	C	tRNA ^{Thr}	A13
15910	T	C	tRNA ^{Thr}	A15
15913	T	C	tRNA ^{Thr}	A15

· represents gene deletion.

3 讨论

目前全球高血压患病人数超过 11.3 亿人,其中 EH 占高血压人群的 90%~95%,是世界上危害人类健康与生活质量的最重要疾病之一^[13,14]。EH 的发生发展受遗传因素和环境等多种因素的影响,虽然被研究多年,但发病机制仍不十分清楚^[15-17]。既往 EH 遗传学的研究主要集中在核基因方面,但 GWAS 发现,核基因变异并未能成功揭示 EH 的发病原因^[18]。近年来有研究发现,EH 特别是具有母系遗传性质的 EH 发生与线粒体 DNA 突变有着较为密切的联系^[6,19,20]。众所周知,线粒体是半自主细胞器,拥有自己的遗传物质和遗传体系。诚然,线粒体的代谢与生物功能受核基因和 mtDNA 共同调控,且目前发现与线粒体功能和遗传有关的基因大约有 1 500 个,但只有 37 个基因存在于 mtDNA 内。由于 mtDNA 自我修复系统较差,缺乏组蛋白保护,导致了 mtDNA 具有高突变率(是核基因的 10~20 倍)的特性^[21,22]。我们的研究发现,非母系遗传 EH 组及母系遗传 EH 组线粒体 tRNA 基因发生的总突变率分别为 0.12%和 0.28%,远高于对照组的 0.05%,提示 EH 的发生与线粒体 tRNA 基因突变存在密切相关性,这可能与高血压人群中 Ang II 升高有关。Ang II 能使细胞内 ROS 增多,损伤 mtDNA。但 0.12%与 0.28%比较,差异无统计学意义,我们认为这和母系遗传组纳入人群例数较小有关。

为进一步明确母系遗传 EH 与 mtDNA 突变的关系,我们对具有母系遗传特征的 EH 家系进行分析,结果发现了 3 个家系仅有 1 个线粒体 tRNA 基因位点突变,分别为 mtDNA A5823G、mtDNA T4386C 和 mtDNA C15910T。因为 mtDNA 是唯一表现为母系遗传的 DNA,而 3 个家系的 EH 表现为典型的母系遗传,且这 3 个家系的线粒体 tRNA 基因就仅发现一个位点的突变,提示这 3 个位点突变体在母系遗传发生过程中可能发挥重要作用。值得注意的是,mtDNA 15910 为线粒体 tRNA^{Thr} 基因 D-loop 臂的一个碱基,与 15897 位点 G 形成 D-loop 臂上的第一个碱基对 C-G,但 mtDNA15910 突变为 T 后则不能形成碱基对,因此可能影响了线粒体 tRNA^{Thr} 的功能及稳定性。mtDNA C15910T 在所对比的 12 个物种中,对应人类 mtDNA 15910 位点的碱基均为 C,说明该位点具有高度的保守性,且携带 mtDNA C15910T 的家系母系成员表现为 EH 集中发病,表明 mtDNA C15910T 与 EH 的发生密切相关。此外,我们通过分析 A01 号家系及该位点在人群中的分

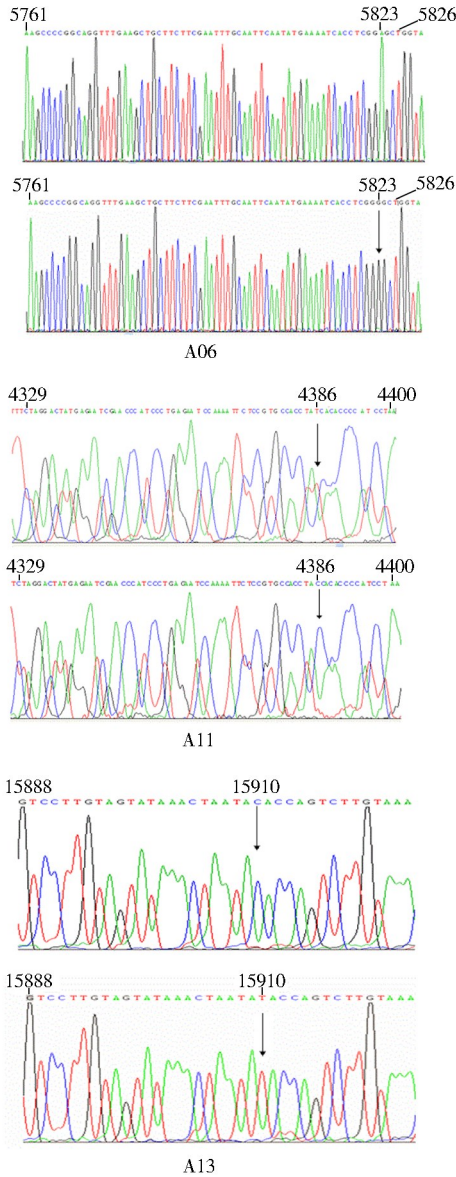


图 1 A06、A11 及 A13 号家系先证者 mtDNA 序列分析 (箭头示突变位点)

Figure 1 Sequence analysis of mtDNA in probands of A06, A11 and A13 families (arrows indicate mutation site)
WT: wild type; Mut: mutation type.

布发现,mtDNA 5597 位点基因缺失与 EH 的发生有一定的联系,但与母系遗传 EH 关系不大。我们认为可能的原因是 mtDNA 5597 本身具有基因多态性,而 EH 在病程进展中,因 Ang II、ROS 等作用可能进一步促使该位点发生缺失,导致 EH 人群和正常人群 mtDNA 5597 位点缺失率有较明显的差异。至于确切原因,尚待进一步研究揭示。

mtDNA 突变导致的疾病表现为典型的母系遗传,然而并非所有线粒体病都表现为母系遗传。本研究显示,母系遗传对 EH 的影响为 20.73%(17/82),低于 Framingham 心脏研究的结果(35.2%)^[12]。这可能与两方面有关。一是样本量较小,本次研究仅为收集的小样本资料,而 Framingham 研究是关于 1593 个家系;二是判定母系遗传影响的标准不尽一致,我们以三代母系成员中每代都有成员诊断为 EH,且至少有一代超过 2 例母系成员为 EH 患者,非母系成员 EH 者不能超过 1 例。此种近乎苛刻的条件是为了尽量避免非母系遗传的影响,因此我们认为结果是合理的。

综上,线粒体 tRNA 基因的突变与具有母系遗传特征的 EH 发病有较好相关性,EH 患者线粒体 tRNA 基因突变明显增多。mtDNA A5823G、mtDNA T4386C 及 mtDNA C15910T 突变与母系遗传 EH 的发生可能更加密切,可能对母系遗传 EH 的发生产生重要作用。mtDNA 5597 缺失可能促进 EH 的发生,但与母系遗传 EH 无必然联系。另外,我们还发现 A15 号家系同样携带 mtDNA C15910T 突变体,这就提示我们 mtDNA C15910T 对 EH 的影响较大,因此有必要作进一步研究深入分析 A13 及 A15 家系的所有母系成员。

【参考文献】

- [1] Russo A, Di Gaetano C, Cugliari G, *et al.* Advances in the genetics of hypertension: the effect of rare variants[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): E688. DOI: 10.3390/ijms19030688.
- [2] Tschirren B, Ziegler AK, Pick JL, *et al.* Matrilineal inheritance of a key mediator of prenatal maternal effects[J]. *Proc Biol Sci*, 2016, 283(1838): 20161676. DOI: 10.1098/rspb.2016.1676.
- [3] Wang S, Li R, Fettermann A, *et al.* Maternally inherited essential hypertension is associated with the novel 4263A>G mutation in the mitochondrial tRNA^{Leu} gene in a large Han Chinese family[J]. *Circ Res*, 2011, 108(7): 862-870. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.231811.
- [4] Liu Y, Li Y, Wang X, *et al.* Mitochondrial tRNA mutations in Chinese hypertensive individuals[J]. *Mitochondrion*, 2016, 28: 1-7. DOI: 10.1016/j.mito.2016.02.007.
- [5] Chen H, Sun M, Fan Z, *et al.* Mitochondrial C4375T mutation might be a molecular risk factor in a maternal Chinese hypertensive family under haplotype C[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2018, 40(6): 518-523. DOI: 10.1080/10641963.2017.1403622.
- [6] Wang L, Dong Z, Lin W, *et al.* Molecular characterization of a

pedigree carrying the hypertension associated mitochondrial tRNA^{Gln} T4363C mutation[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 6029-6033. DOI: 10.3892/mm.2017.7371.

- [7] Aw WC, Towarnicki SG, Melvin RG, *et al.* Genotype to phenotype: diet-by-mitochondrial DNA haplotype interactions drive metabolic flexibility and organismal fitness[J]. *PLoS Genet*, 2018, 14(11): e1007735. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007735.
- [8] Niedermayr K, Pölzl G, Scholl-Bürgi S, *et al.* Mitochondrial DNA mutation "m. 3243A>G"-heterogeneous clinical picture for cardiologists ("m. 3243A>G": a phenotypic chameleon)[J]. *Congenit Heart Dis*, 2018, 13(5): 671-677. DOI: 10.1111/chd.12634.
- [9] Sazonova MA, Ryzhkova AI, Sinyov VV, *et al.* Mitochondrial genome mutations associated with myocardial infarction[J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 9749457. DOI: 10.1155/2018/9749457.
- [10] Alila-Fersi O, Tabebi M, Maalej M, *et al.* First description of a novel mitochondrial mutation in the MT-TI gene associated with multiple mitochondrial DNA deletion and depletion in family with severe dilated mitochondrial cardiomyopathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(4): 1049-1054. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.173.
- [11] McCarthy CG, Webb RC. The toll of the gridiron: damage-associated molecular patterns and hypertension in American football[J]. *FASEB J*, 2016, 30(1): 34-40. DOI: 10.1096/fj.15-279588.
- [12] 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. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328285a36e.
- [13] Yap YY, Law KB, Sathar J, *et al.* The epidemiology and clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms in Malaysia[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2018, 7: 31. DOI: 10.1186/s40164-018-0124-7.
- [14] Kumar KV, Patnaik SK. Incidence of essential hypertension in young adult males followed for over two decades[J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(Suppl 3): S1-S3. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.11.016.
- [15] Kim J, Ziyatdinov A, Laville V, *et al.* Joint analysis of multiple interaction parameters in genetic association studies[J]. *Genetics*, 2019, 211(2): 483-494. DOI: 10.1534/genetics.118.301394.
- [16] Ng FL, Warren HR, Caulfield MJ. Hypertension genomics and cardiovascular prevention[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(15): 291. DOI: 10.21037/atm.2018.06.34.
- [17] Lee HA, Park H. Risk factors for incident hypertension during an 11-year follow-up: the Korean genome epidemiology study[J]. *Nutrients*, 2018, 10(8): E1077. DOI: 10.3390/nu10081077.
- [18] Rimpelä JM, Pörsti IH, Jula A, *et al.* Genome-wide association study of nocturnal blood pressure dipping in hypertensive patients[J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19(1): 110. DOI: 10.1186/s12881-018-0624-7.
- [19] Zhu Y, Gu X, Xu C. Mitochondrial DNA 7908-8816 region mutations in maternally inherited essential hypertensive subjects in China[J]. *BMC Med Genomics*, 2018, 11(1): 89. DOI: 10.1186/s12920-018-0408-0.
- [20] Xu Y, Chen X, Huang H, *et al.* The mitochondrial tRNA^{Ala} T5655C mutation may modulate the phenotypic expression of tRNA^{Met} and tRNA^{Gln} A4401G mutation in a Han Chinese family with essential hypertension[J]. *Int Heart J*, 2017, 58(1): 95-99. DOI: 10.1536/ihj.16-205.
- [21] Jiménez-Morales S, Pérez-Amado CJ, Langley E, *et al.* Overview of mitochondrial germline variants and mutations in human disease: focus on breast cancer (review)[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(3): 923-936. DOI: 10.3892/ijo.2018.4468.
- [22] Kalsbeek AM, Chan EK, Corcoran NM, *et al.* Mitochondrial genome variation and prostate cancer: a review of the mutational landscape and application to clinical management[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 71342-71357. DOI: 10.18632/oncotarget.19926.

(编辑:张美)