

白介素-1A(IL-1A)和IL-1B基因多态性与冠心病关系的病例-对照研究

何美安^{1,2}, 周莉², 程龙献¹, 张晓敏², 郭欢², 王芳², 邬堂春^{2*}

摘要: [目的] 研究白介素-1A(interleukin-1A, IL-1A)和IL-1B基因多态性与冠心病(CHD)的关系。[方法] 采用病例-对照研究,按照WHO的CHD诊断标准,选取CHD病例1003人,年龄和性别频率匹配的对照1003人。使用标准化的调查表获得研究对象的基本资料;采用ABI 7900HT的Taqman基因分型技术检测基因多态性。[结果] IL-1A基因外显子上的多态性位点rs17561(ala114ser)与CHD有关。与GG相比,携带TT基因型者患CHD的危险性为GG的3倍。未发现IL-1B基因上的4个多态性位点(SNPs)与CHD有关。进一步的单倍型研究显示单倍型在CHD组和对照组差异没有统计学意义。[结论] 基因IL-1A上的多态性位点rs17561与CHD有关,IL-1B上的4个SNPs与CHD无关。

关键词: 冠心病;白介素-1;多态性

Case-control Study on the Associations of Polymorphisms in Interleukin-1A(IL-1A) and IL-1B Genes with Coronary Heart Disease HE Mei-an^{1,2}, ZHOU Li², CHENG Long-xian¹, ZHANG Xiao-min², GUO Huan², WANG Fang², WU Tang-chun^{2*} (1. Institute of Cardiovascular Disease, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China; 2. Institute of Occupational Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China). *Address correspondence to WU Tang-chun; E-mail: wut@mail.tjmu.edu.cn

Abstract: [Objective] To explore the associations of polymorphisms in interleukin-1A (IL-1A) and IL-1B genes with coronary heart disease (CHD). [Methods] CHD cases were diagnosed according to WHO criteria at three of the major hospitals in Wuhan. A total of 1003 patients with confirmed CHD and 1003 age- and sex- matched controls were included in the present study. Participants' information and data were obtained by a standard questionnaire. Polymorphisms of IL-1A and IL-1B genes were detected by Taqman single nucleotide polymorphism (SNP) allelic discrimination by means of an ABI 7900HT. [Results] It indicated that SNP rs17561 (ala114ser) in exon of IL-1A gene was associated with higher risk of CHD. Compared with GG genotype, subjects with TT had more than 3-fold risk of CHD. Four SNPs in IL-1B gene were not significantly associated with CHD. Further haplotype analysis did not find any significant association with CHD. [Conclusion] These results suggested that SNP rs17561 in IL-1A gene was associated with higher risk of CHD. This finding needed to be validated in further studies.

Key Words: coronary heart disease; interleukin-1; polymorphism

有研究表明,冠心病(coronary heart disease, CHD)是一种炎症和自身免疫性疾病^[1-2];白介素-1(interleukin-1, IL-1)作为一种重要的前炎症细胞因子,在调节免疫应答和炎症反应中起着重要作用,与CHD的发生、发展密切相关^[3]。IL-1包括3个氨基酸序列高度同源的蛋白质,其中IL-1A和IL-1B为促炎症细胞因子,具有相同的生物学活性,可以引起巨噬细胞、嗜中性粒细胞的招募和活化、血管扩张、发热和有效的前炎症免疫反应。IL-1A和IL-1B基因均位于人染色体2号长臂,紧密相连,可能存在连锁不平衡^[4]。有研究证实IL-1B-511位点与心肌梗塞的发生风险有关^[5],但有的研究却得到了相反的结果^[6]。

基于IL-1与CHD的密切关系,而目前的研究主要集中于上述基因的单个位点的研究,且研究样本较少。本研究拟采用病例-对照,即1003例CHD和1003名健康者,对他们的IL-1A和IL-1B基因上的单个多态性位点(single nucleotide polymorphism, SNP)及其单倍型与CHD的关系进行探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2002年7月至2003年1月,分别选取位于武汉市的3家大型三甲医院和3个社区,开展本次冠心病的病例-对照研究。病例组3家三级甲等医院按照WHO冠心病诊断标准诊断,共选取CHD病人1003例;对照主要来自于武汉社区居民,年龄和性别与病例组频率匹配,共1003例,所有入选对象均为汉族。正常对照均经过病史询问、体格检查和心电图检查及一般生化指标检查正常(提示无CHD、严重的肝、肾疾病)者入选,有周围血管疾病或周围血管栓塞疾病者均未入选。

[基金项目] 国家自然科学基金(编号: 30430590和30800941)

[作者简介] 何美安(1975-),女,博士;研究方向:慢性病流行病学

[*通信作者] 邬堂春教授; E-mail: wut@mail.tjmu.edu.cn

[作者单位] 1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管病研究所,湖北 武汉 430022; 2. 华中科技大学同济医学院劳动卫生与环境卫生学系,湖北 武汉 430030

在冠心病病人入院 1~3 d 内, 由经严格培训的调查员采用 inter-heart 调查表进行问卷调查, 并随机复查进行质量控制。每一个被调查对象空腹抽取外周血 5 mL, 肝素抗凝。所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 基因型分析

参考相关文献资料^[5-6]和 Hapmap 数据库中的中国人的基因数据, 共选取 5 个 SNPs 进行分析, 分别为 *IL-1A* 基因上的 rs17561 和 *IL-1B* 基因上的 rs1143633、rs16944、rs1143623 和 rs4848306。研究的 5 个 SNPs 的一般信息见表 1 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>)。

表 1 研究的 5 个 SNPs 的基本信息
Table 1 Characteristics of 5 studied SNPs

rs 号 rs number	基因 Genes	染色体位置 Chromosome position	等位基因 Alleles	功能 Function	等位基因频率 Allele frequency
rs17561	<i>IL-1A</i>	113253694	G/T	外显子 5 (exon 5)+4845 (ala114ser)	G 0.917 T 0.083
rs1143633	<i>IL-1B</i>	113306938	A/G	内含子 4 (intron 4)+3877	A 0.589 G 0.411
rs16944	<i>IL-1B</i>	113311338	A/G	启动子区 (promoter)-511	A 0.525 G 0.475
rs1143623	<i>IL-1B</i>	113312300	C/G	启动子区 (promoter)-1464	G 0.597 G 0.403
rs4848306	<i>IL-1B</i>	113314578	G/A	启动子区 (promoter)-3737	G 0.510 A 0.490

探针和引物均从 ABI 公司订购, 并按照说明配制 PCR 反应体系, 采用 ABI 公司的 7900HT 型高通量实时荧光定量 PCR 系统 (兼容 96 孔、384 孔和 Tagman 低密度表达谱芯片) 进行 PCR 反应并进行终点读板分析。利用 SDS 2.2.1 软件分析基因分型结果。每一个 384 孔板均设置 3 个阳性对照, 采用质量好的 DNA 样本; 3 个阴性对照采用 DNA 稀释液代替基因组 DNA 加入 PCR 反应体系中。每板均采用质量控制样本重复检测, 检测结果一致性为 100%。

1.3 统计学方法

组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 2 冠心病病例和对照组的基本资料比较
Table 2 Comparison of basic characteristics between CHD cases and controls

变量 Variables	病例 (n=1 003) CHD group	对照 (n=1 003) Control group	P
性别 (Sex) 男 (Male, %)	638 (63.6)	637 (63.4)	0.94
女 (Female, %)	365 (36.4)	366 (36.6)	
年龄 (Age, years)	59.69 ± 8.77	59.52 ± 8.54	0.31
收缩压 (Systolic blood pressure, mmHg)	134.6 ± 24.6	131.6 ± 21.1	0.004
舒张压 (Diastolic blood pressure, mmHg)	82.0 ± 14.4	82.5 ± 11.1	0.45
体重指数 (Body mass index, kg/m ²)	24.46 ± 3.51	24.41 ± 3.37	0.77
血糖 (Blood glucose, mmol/L)	6.66 ± 3.63	5.32 ± 2.00	0.00
总胆固醇 (Total cholesterol, mmol/L)	4.50 ± 1.05	5.08 ± 1.30	0.00
甘油三酯 (Triglyceride, mmol/L)	1.73 ± 1.24	1.69 ± 1.31	0.45
吸烟 (Smoking) 否 (No, %)	435 (43.5)	535 (53.3)	0.00
是 (Yes, %)	564 (56.5)	468 (46.7)	
吸烟指数 (Smoking index, pack-year)			0.00
0 (%)	435 (43.5)	535 (53.3)	
0~ (%)	281 (28.1)	273 (27.2)	
31~ (%)	283 (28.4)	195 (19.5)	
饮酒 (Drinking) 是 (No, %)	733 (73.4)	681 (68.3)	0.01
否 (Yes, %)	266 (26.6)	316 (31.7)	
高血压史 (Hypertension, %)	705 (70.4)	342 (34.9)	0.00
糖尿病史 (Diabetes, %)	277 (27.8)	63 (6.5)	0.00
冠心病家族史 (Family history of CHD, %)	111 (11.1)	31 (3.1)	0.00

2 结果

2.1 研究对象一般情况分析

由表 2 可见, 病例组和对照组年龄和性别差异均无统计学意义。病例组和对照组的体质质量指数 (body mass index, BMI) 在两组间比较差异均无统计学意义 ($P = 0.77$)。但病例组的收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 明显高于对照组 [(134.6 ± 24.6) vs (131.6 ± 21.1) mmHg, $P = 0.004$]; 而舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 在 2 组间比较差异无统计学意义 ($P = 0.45$)。病例组和对照组吸烟状况差异明显, 在病例组中以前和现在吸烟的人数占 56.5%, 而对照组为 46.7%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 而对照组的饮酒率明显高于病例组 ($P = 0.01$)。病例组的空腹血糖 (blood glucose, BG) 水平高于对照组 [(6.66 ± 3.63) vs (5.32 ± 2.00) mmol/L, $P < 0.01$]; 但总胆固醇 (total cholesterol, TC) 水平对照组明显高于病例组, 这可能与病例组服用了降血脂的药物有关; 三酰甘油 (triglycerides, TG) 在两组间比较无明显差异 ($P = 0.45$)。另外, 病例组中的高血压史、糖尿病史和 CHD 家族史阳性比例均明显高于对照

2.2 *IL-1A* 和 *IL-1B* 基因多态性和冠心病的关联性

5 个 SNPs 在对照人群中的基因型的分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡规律 ($P > 0.05$)。表 3 显示各 SNPs 的基因型在 CHD 和对照组中的频率分布。采用非条件 Logistic 回归分析, 调整年龄、性别、吸烟、饮酒、体力活动、高血压史、糖尿病史和家族 CHD 史等变量后, 与 rs17561 基因型为 GG 者相比, 基因型为 TT 者患 CHD 的危险性增加 ($OR = 3.06$, 95%CI: 1.08~8.63, $P = 0.035$)。 *IL-1B* 基因上的 4 个 SNPs 位点的基因型在 CHD 和对照组的频率分布单因素分析时没有发现明显差异, 调整年龄、性别、吸烟、饮酒、体力活动、高血压史、糖尿病 (DM) 史和家族 CHD 史等变量后, 得到了同样的结果 ($P > 0.05$)。

表 3 *IL-1A* 和 *IL-1B* 基因多态性和 CHD 的关系Table 3 Associations between polymorphisms of *IL-1A*, *IL-1B* genes and CHD risk

基因型 Genotypes	病例组 (Cases)		对照组 (Controls)		粗 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>) Crude <i>OR</i>	调整 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>) ^a Adjusted <i>OR</i>
	人数 Number	构成比 %	人数 Number	构成比 %		
rs17561						
<i>GG</i>	777	84.4	824	84.3	1.00	1.00
<i>GT</i>	128	13.9	144	14.7	0.94(0.73~1.22)	0.94(0.68~1.29)
<i>TT</i>	16	1.7	10	1.0	1.70(0.77~3.76)	3.06(1.08~8.63) ^b
rs16944						
<i>AA</i>	228	24.9	228	22.9	1.00	1.00
<i>AG</i>	425	46.4	491	49.3	0.87(0.69~1.08)	0.93(0.70~1.23)
<i>GG</i>	263	28.7	277	27.8	0.95(0.74~1.22)	0.90(0.66~1.23)
rs1143623						
<i>GG</i>	315	37.2	361	37.1	1.00	1.00
<i>GC</i>	368	43.5	440	45.2	0.96(0.78~1.18)	0.94(0.73~1.21)
<i>CC</i>	163	19.3	172	17.7	1.09(0.84~1.41)	1.07(0.78~1.49)
rs4848306						
<i>AA</i>	230	25.2	250	25.3	1.00	1.00
<i>AG</i>	415	45.6	471	47.6	0.96(0.77~1.20)	1.09(0.83~1.43)
<i>GG</i>	266	29.2	269	27.1	1.08(0.84~1.38)	1.19(0.88~1.61)
rs1143633						
<i>AA</i>	319	34.5	349	35.6	1.00	1.00
<i>AG</i>	434	47.0	458	46.7	1.04(0.85~1.27)	1.00(0.78~1.27)
<i>GG</i>	171	18.5	174	17.7	1.08(0.83~1.39)	1.12(0.81~1.54)

[注] ^a: 调整年龄、性别、吸烟指数、饮酒、体力活动、高血压史、糖尿病史和冠心病家族史 (Adjusted for age, sex, smoking index, drinking, physical activity, hypertension, diabetes, and family history of CHD); ^b: 与 GG 基因型比较 (Compared with GG genotype), $P = 0.035$ 。

2.3 *IL-1A* 和 *IL-1B* 的单倍型与 CHD 的关系 (表 4)

表 4 *IL1-A* 和 *IL1-B* 单倍型与 CHD 关系Table 4 Associations between haplotypes of *IL1-A*, *IL1-B* genes and CHD risk

单倍型 ^a Haplotypes	病例 (Cases)		对照 (Controls)		OR (95% CI)
	例数 Number	构成比 (%)	例数 Number	构成比 (%)	
GAGGA	835	42	860	43	1.00
GGACG	520	26	481	24	1.11 (0.95~1.30)
GAACG	234	12	259	13	0.93 (0.76~1.14)
GGAGG	78	4	73	4	1.10 (0.79~1.54)
GGGGA	60	3	52	3	1.19 (0.81~1.74)
TGAGG	52	3	61	3	0.88 (0.60~1.29)
GGGGG	42	2	51	3	0.85 (0.56~1.29)
其他 (Others) ^b	185	8	169	7	1.13 (0.90~1.42)
总计 (Total)	2006	100	2006	100	—

[注] ^a: SNPs 从左到右分别为 rs17561、rs1143633、rs16944、rs1143623 和 rs4848306 (The SNPs from left to right are rs17561, rs1143633, rs16944, rs1143623, and rs4848306); ^b: 包括频率 <1.0% 的其他单倍型 (Other haplotypes include haplotypes with frequency <1.0%)。

进一步对 *IL-1A* 上的 rs17561 位点与 *IL-1B* 上的 rs1143633、rs16944、rs1143623 和 rs4848306 位点进行连锁不平衡分析, 除 rs17561 与 rs16944 的 D' 值为 0.10 外, 其余的 SNPs 间的 D' 值为 0.40~0.95, 为中度到强连锁不平衡 (结果略)。利用 PHASE2.0

软件, 对上述位点构建单倍型, 结果显示: 在病例组共推算出 24 种单倍型, 对照组中共 22 种, 有 20 种单倍型为病例组和对照组共有, 另外, 有 4 种单倍型为病例组所独有, 频数为 42; 有 2 种单倍型为对照组独有, 频数亦为 42。在 20 种共有的单倍型中有 7 种单倍型在病例组中所占的频率为 92%, 在对照组中的 93%, 分别为: GAGGA、GGACG、GAACG、GGAGG、GGGGA、TGAGG 和 GGGGG 单倍型。分别将 2 组中单倍型频率 <1.0% 的频率合并为其他组, 经卡方检验, 病例组和对照组中各单倍型分布差异没有统计学意义, $P = 0.516$ 。采用非条件 Logistic 回归分析显示, 与频率最高的 GAGGA 单倍型相比, 其他各单倍型与患 CHD 的危险性关系均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

本病例-对照研究结果显示, 与位于 *IL-1A* 基因外显子 5 上的多态性位点 rs17561 (ala114ser) 的基因型 GG 者相比, 基因型为 TT 者患 CHD 的危险性增加; 而 *IL-1B* 基因上的 4 个 SNPs 均与 CHD 的危险度无关。有研究表明: rs17561 的 GT 和 TT 基因型者其 C-反应蛋白 (CRP) 和纤维蛋白原水平明显高于 GG 基因型, 调整年龄、性别和吸烟得到了同样的结果^[7], 本研究发现 TT 基因型者患 CHD 的危险性增加, 提示可能由于多态性位点 rs17561 通过影响机体炎症反应水平而导致患 CHD 的危险性增加。与单个基因多态性位点和疾病的关联分析相比, 单倍型关联分析的统计学把握度大约可以提高 15%~50%^[8-9]。但本研究的单倍型分析未发现 *IL-1A* 和 *IL-1B* 上的 5 个 SNPs 构建的单倍型与患 CHD 有明显关联。

IL-1 是巨噬细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞分泌的一种多肽, 是炎症反应中最重要的细胞因子。IL-1 通过诱导内皮细胞表达细胞因子从而使中性粒细胞和单核细胞粘附于内皮细胞表面, 启动炎症反应; 促进血管平滑肌细胞大量增殖、表型改变, 又可以通过旁分泌方式对血管平滑肌细胞发挥很强的促收缩和促增殖作用; IL-1 还可通过诱导内皮单层重建和粘附蛋白的表达使内膜增厚; 同时, IL-1 和血脂相互影响促进动脉粥样硬化的产生^[10-11]。基因启动子区的多态性可能导致其蛋白质表达水平不同, 从而参与疾病的发生发展。但在本研究中, 我们探讨了 *IL-1B* 基因上的启动子区的 3 个多态性位点 (rs16944、rs1143623 和 rs4848306 分别位于 *IL-1B* 的启动子区的 -511、-1464 和 -3737 处), 在调整或未调整 CHD 的其他危险因素后均未发现其与 CHD 有关。最近的一项研究发现 *IL-1B* 上的多态性位点 rs16944 (-511) 可能为冠心病的一个遗传学标志, 但该项研究样本例数少 (冠心病病例 41 例, 对照 49 例)^[12]。另外一项研究也提示多态性位点 rs16944 与冠心病的发生无关, 但分层分析后发现与 CHD 的严重程度有关^[13]。对该研究人群分层后样本量亦较小, 且没有调整其他传统的 CHD 危险因素的影响。在中国汉族人群中 *IL-1A* 和 *IL-1B* 基因多态性与 CHD 的易感性关系如何, 尚有待进一步研究证实。

总之, 本研究共选取 *IL-1A* 和 *IL-1B* 基因上的 5 个 SNPs 位点进行分析, 仅发现 *IL-1A* 基因上的 rs17561 与 CHD 有关联; 单倍型分析未发现 CHD 组和对照组的单倍型频率有显著性差异。关于 *IL-1A* 和 *IL-1B* 基因多态性与 CHD 的关系, 需要选择

更多的有代表性的标签 SNPs, 在大样本量研究中重复、验证。

参考文献:

- [1] ROSS R. Atherosclerosis--an inflammatory disease[J]. N Eng J M, 1999, 340(2): 115-126.
- [2] HANSSON G K, LIBBY P, SCHONBECK U, et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Cir Res, 2002, 91(4): 281-291.
- [3] DINARELLO C A. The interleukin-1 family: 10 years of discovery[J]. Faseb J, 1994, 8(5): 1314-1325.
- [4] NICKLIN M J, WEITH A, DUFF G W. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist genes[J]. Genomics, 1994, 19(2): 382-384.
- [5] IACOVIELLO L, DI CASTELNUOVO A, GATTONE M, et al. Polymorphisms of the interleukin-1beta gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro[J]. Arterioscler Thromb Vascu biol, 2005, 25(1): 222-227.
- [6] MOMIYAMA Y, HIRANO R, TANIGUCHI H, et al. Effects of interleukin-1 gene polymorphisms on the development of coronary artery disease associated with Chlamydia pneumoniae infection[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38(3): 712-717.
- [7] BERGER P, MCCONNELL J P, NUNN M, et al. C-reactive protein levels are influenced by common IL-1 gene variations[J]. Cytokine, 2002, 17(4): 171-174.
- [8] GABRIEL S B, SCHAFFNER S F, NGUYEN H, et al. The structure of haplotype blocks in the human genome[J]. Science, 2002, 296(5576): 2225-2229.
- [9] THOMAS D C, STRAM D O, CONTI D, et al. Bayesian spatial modeling of haplotype associations[J]. Hum Hered, 2003, 56(1/2/3): 32-40.
- [10] NAVARRO-LOPEZ F. Genes and coronary heart disease[J]. Rev Esp Cardiol, 2002, 55(4): 413-431.
- [11] WAEHRE T, YNDESTAD A, SMITH C, et al. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors[J]. Circulation, 2004, 109(16): 1966-1972.
- [12] 杨柯, 钟良军, 褚萌, 等. 白细胞介素 -1 基因型与慢性牙周炎、冠心病相关性研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2009, 4: 196.
- [13] 张源明, 钟良军, 何秉贤, 等. 白细胞介素 1B 基因启动子区 -511 位点 C/T 基因多态性与冠心病严重程度的相关性[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23: 86-88.

(收稿日期: 2009-09-02)

(英文编审: 黄建权; 编辑: 徐新春; 校对: 丁瑾瑜)

【精彩预告】

镉诱导人胚肾细胞金属硫蛋白基因亚型的表达

常秀丽, 金泰虞, 陈亮

为了研究镉对人胚肾细胞(HEK 293T)金属硫蛋白(MT)各基因亚型表达的影响。研究人员使用 10 $\mu\text{mol/L}$ CdCl₂ 染毒 HEK 293T 0、2、4、8、12、16、20、24h, 2.5、5、10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ CdCl₂ 染毒 HEK 293T 24h 后, MTT 法测定 HEK 293T 增殖活性; RT-PCR 检测镉对 HEK 293T MT-1A, MT-1B, MT-1E, MT-1F, MT-1G, MT-1H, MT-1X 及 MT-2A mRNA 表达的变化。结果显示 CdCl₂ 溶液染毒 HEK 293T 24h, 10 $\mu\text{mol/L}$ CdCl₂ 诱导后, 随时间 MT-1A, MT-1F, MT-1G, MT-1H, MT-2A mRNA 表达水平均呈先升高后降低趋势。MT-1X mRNA 水平在 8h 明显升高 ($P < 0.05$), 16h 达到峰值并持续到 24h。5 $\mu\text{mol/L}$ 以上 CdCl₂ 均可明显抑制 HEK 293T 活力, 与对照组相比差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。MT-1A, MT-1F, MT-1G, MT-1H, MT-2A mRNA 在 2.5 $\mu\text{mol/L}$ CdCl₂ 诱导表达水平均达到峰值, 随着剂量增加, MT-1F, MT-1G, MT-1H 维持在较高水平, 40 $\mu\text{mol/L}$ 剂量水平仍明显高于对照组 ($P < 0.05$), MT-1A, MT-2A 在 40 $\mu\text{mol/L}$ 降低到基础表达水平。MT-1X mRNA 表达水平与染毒剂量呈线性正相关 ($r = 0.75, P < 0.01$); MT-1X 的表达与镉对 HEK 293T 毒性呈负相关关系 ($r = -0.88, P < 0.01$)。表明镉可以诱导 MT-1F, MT-1G, MT-1H, MT-1X, MT-2A mRNA 表达水平显著升高, 并表现出特定的剂量-效应和时间-效应关系。

此文将于近期刊出, 敬请关注。