

MYH9 基因多态性与肾脏疾病关系研究进展

田园青 王彩丽[△]

(包头医学院第一附属医院肾内科 内蒙古 包头 014010)

摘要 非肌性肌球蛋白重链 9 基因, 编码非肌性肌球蛋白重链 A, 既往研究其与 May-Hegglin 异常(May-Hegglin anomaly,MHA)、Fechtner 综合征(Fechtner syndrome, FTNS)、Sebastian 综合征(Sebastian syndrome, SBS)、Epstein 综合征(Epstein syndrome, EPS)和 Alport 样综合征相关。2008 年首次用混合连锁不平衡绘图(MALD)方法证实其与非糖尿病终末期肾病及局灶节段性肾小球硬化症相关, 后陆续有该基因与高血压肾病、C1q 肾病等的相关报道。本文综合国外该基因与肾脏病的相关研究, 对其与肾脏病的关系研究进展做一概括, 对今后的研究起一定的帮助作用。

关键词 非肌性肌球蛋白重链 9 基因(MYH9); 肾脏疾病

中图分类号 R692 文献标识码 A 文章编号: 1673-6273(2012)17-3381-03

Research Progress in Relationship between MYH9 Gene Polymorphism and the Kidney Disease

TIAN Yuan-qing¹, WANG Cai-li[△]

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia, 014010, China)

ABSTRACT: Myosin heavy chain 9, non-muscle (MYH9), coding of non-muscular myosin heavy chain A, is in past research related with May-Hegglin anomaly(MHA), Fechtner syndrome(FTNS), Sebastian syndrome (SBS), Epstein syndrome (EPS) and Alport syndrome. In 2008, for the first time it was proved associated with non-diabetic end-stage renal disease (ESRD) and focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) by mixed linkage disequilibrium mapping (MALD). Later there were relevant reports on this gene and hypertension nephropathy, C1q nephropathy. This article reviewed the related foreign research about the gene and kidney disease, and summarized the relationship of MYH9 with kidney disease.

Key words: Myosin heavy chain 9, Non-muscle(MYH9); Kidney disease

Chinese Library Classification(CLC): R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)17-3381-03

慢性肾脏病(Chronic kidney disease CKD)目前是一个全球性的公共卫生难题,CKD 患者人数不断增加,在美国对慢性肾脏疾病(CKD)患者发病率目前估计为 13%,并有很高的发病率和死亡率^[1]。每年,大约有 10 万名美国人发展终末期肾病(ESRD),需要接受透析或移植的患者总数约为 38.7 万例,到 2010 年预计达 65 万例。CKD 起病隐匿,早期往往无症状,国外研究显示 58.7%-89.7%CKD 患者是通过筛查发现的,据统计,每例进展至 ESRD 的患者,对应 200 例已知的肾脏病患者及 5000 例隐蔽患者^[2]。从血液透析和 ESRD 的病因来看,主要还是慢性肾小球疾病(46%),其次为糖尿病肾病(16%),第三位是高血压肾损害(12.5%)^[3]。在美国,糖尿病和高血压是导致 ESRD 的两大原因,分别占 44%和 27%^[4]。近年来,随着分子生物学研究手段的成熟和发展,国内外许多研究从基因多态性的角度分析和研究 CKD 的发生和发展。非肌性肌球蛋白重链 9 基因(myosin heavy chain 9,nonmuscle,MYH9)(非肌性肌球蛋白重链 A)最近被证实与 CKD 相关,下面就该基因与肾脏疾病的相关研究做一综述。

1 MYH9 基因概述

MYH9 基因位于 22q12.3-13.1,全长 139kb,有 40 个外显子,编码相对分子质量约为 224000 的非肌性肌球蛋白重链 A(nonmusclemyosin heavy chain A, NMMHC2 A),该蛋白是非肌细胞骨架的重要组成部分^[5],与细胞运动相关。人类非肌性肌动蛋白重链(NMMHC)有 A、B、C 3 种类型,大多数细胞均能表达这 3 种重链,编码蛋白质非肌肉肌球蛋白重链 II, A 型和亚型在真核细胞中。

2 MYH9 既往研究

MYH9 基因参与编码非肌性肌球蛋白重链 A(nonmuscle myosin heavy chain A; NMMHCA)多肽,最早在 2003 年由 Seri M 等^[6]定义 MYH9 基因杂合子突变编码非肌肉肌凝蛋白重链 IIA(NMMHC-IIA)为 MYH9 相关疾病(MYH9-RD),是由于基因检测技术广泛应用从基因水平命名的一个疾病。非肌性肌球蛋白重链 9 基因突变相关疾病(下文简称 MYH9 相关疾病)是遗传性血小板减少症的一个类型,是由于 MYH9 基因突变引起的常染色体显性遗传疾病,是一种罕见病。病人表现为出生后血小板减少症和粒细胞包涵体包括 NMMHC-IIA 聚集体。然而,在婴儿期和成人后,许多受试者发展为额外的听力感觉神经丧失特征、白内障、和 / 或进行性肾病导致肾衰竭^[6]。典型病例具有巨大血小板、血小板减少和粒细胞内包涵体三联症,以巨大

[△]通讯作者:王彩丽 E-mail: wangcaili213@163.com

(收稿日期 2011-11-17 接受日期 2011-12-13)

血小板最常见,部分病例可有肾脏受累、听力受损和白内障。2000年,美国和意大利 May-Hegglin/Fechtner 协作组^[7]报道 May-Hegglin 异常(May-Hegglin anomaly,MHA)、Fechtner 综合征(Fechtner syndrome,FTNS)和 Sebastian 综合征(Sebastian syndrome,SBS),它们均是由于 MYH9 基因突变所致。2001年,协作组成员 Heath 等^[8]报道 Epstein 综合征(Epstein syndrome,EPS)和 Alport 样综合征也是由于 MYH9 基因突变所致,提出“MYH IIA 综合征”这个名称。2002年 Seri 等^[9]证实 MYH9 突变也导致 Epstein 综合征发生。以后国外文献倾向用“MYH9 相关疾病”这个名称^[10,11]。

3 MYH9 与肾脏疾病

一直与巨大血小板疾病相关的 MYH9 基因最近发现与小球疾病相关。在国外,MYH9 与肾脏病关系的研究处于起步阶段,国内尚未见相关报道。在肾脏,MYH9 在肾小球(特别是足细胞)、肾小管和小管周围毛细血管表达。正常肌球蛋白聚积在足细胞,也可能在系膜细胞^[12],异常肌球蛋白聚集、破坏足细胞和肾小管上皮细胞细胞骨架,会导致肾脏疾病进展。Ghiggeri, G.M^[12]研究发现个体 MYH9 基因突变,肾活检电镜表现为局灶足细胞足突消失,足细胞裂孔隔膜缺失,表明足细胞受损。但是,导致肾脏疾病发生及发展的序列如何变异仍然待定^[13]。

3.1 MYH9 与局灶性节段性肾小球硬化症(focal segmental glomerular sclerosis FSGS)

最近数据表明,FSGS 发病率增加,占 ESRD3%^[14]。非裔美国人患单发 FSGS 是其它美国人的 4 倍^[15],患 HIV-1 相关 FSGS 是 18-50 倍^[16,17]。在其它地区,非洲裔个人比其他人患肾小球硬化的风险也增加,进一步表明,遗传因素造成了这些不同^[15]。

2008年10月 Nature Genetics 有两个独立的研究^[13,18],用混合连锁不平衡绘图(mixed linkage disequilibrium mapping M-ALD)方法^[19-21]证实了 MYH9 基因 22 号染色体变异 22q13.1 有一个明显峰值表明该基因是非裔美国人患 FSGS 的一个主要危险因素。且 MYH9 多态性影响 FSGS 进展至 ESRD。Jeffrey B Kopp 等^[18]研究 188 例原发 FSGS,370 例健康对照,53 例 HIV-FSGS,241 对照,发现该基因 rs4821480,rs2032487,rs4821481, and rs3752462,位点与原发 FSGS 及 HIV-FSGS(塌陷型肾小球病)相关。该基因与 HIV 肾病(HIV-associated nephropathy HIVAN)相关,HIV-1 病毒感染足细胞,细胞组成的肾小球滤过屏障的形成,这往往导致局灶节段性肾小球硬化^[22]。

3.2 MYH9 与 2 型糖尿病肾病

Freedman BI 等^[23]通过研究非裔美国人 227 例 2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus T2DM)不合并肾病,751 例 2 型糖尿病终末期肾病(T2DM-ESRD),925 健康对照。分析 T2DM-ESRD 与健康对照组,MYH9 E1 和 L1 单倍型与 T2DM-ESRD 相关。分析 T2DM-ESRD 与 T2DM 组,E1 单倍型 SNPs rs4821480,rs2032487 and rs4821481 与 T2DM-ESRD 相关。T2DM-ESRD 遗传分析,揭示了 MYH9 基因是临床诊断的部分基础。且研究还发现也可能非裔美国人患 T2DM 肾脏病人,也符合 MYH9 相关肾病(如 FSGS 或肾小球肾炎),不过有待肾活检证实。

3.3 MYH9 与高血压肾病

早期高血压控制不能阻止非裔美国人的高血压肾病的进展^[24]。Jeffrey B Kopp^[18]等研究证实 MYH9 基因 rs4821481 位点与高血压肾病相关。Freedman BI^[25]研究 175 例慢性肾小球肾炎导致 ESRD,696 高血压相关 ESRD,948 健康对照。证实非裔美国人高血压相关肾病与 MYH9 基因多态性相关联,这也许可以解释血压控制对高血压肾病患者的效果不好。治疗轻度至中度的非裔美国人非糖尿病高血压未能阻止肾病进展,而对欧洲的美国人控制高血压则减缓肾病进展^[26],MYH9 基因多态性与肾脏疾病的关系与种族相关。研究^[25]还表明基因环境和基因-基因相互作用可能引起肾脏疾病在遗传易感性个体不同,因为非裔美国人 MYH9 危险等位基因纯合子没有发展为肾病。

3.4 MYH9 与 C1q 肾病

C1q 肾病是一种罕见的肾脏疾病,类似于 IgA 肾病、IgM 肾病,也是一免疫病理诊断名称。至今国内、外报道甚少,且例数不多,病例分布较散,临床表现为肾病综合症,典型的表现为微小病变或局灶节段性肾小球硬化(FSGS)。

Reeves-Daniel AM 等人研究^[27]两个非裔美国人 C1q 肾病患者的病理为 FSGS 不同程度陷塌(塌陷 C1q 肾病),肾功能急剧下降,与 MYH9 基因相关。两个病例均为 MYH9 E1 风险单倍型基因纯合子,与特发性 FSGS、人类免疫缺陷病毒相关性肾病塌陷型 FSGS、局灶性球形肾小球硬化症相关(曾归因于高血压硬化)。塌陷 C1q 肾病进展至终末期肾脏病似乎可归为 MYH9 相关疾病中^[27]。

3.5 MYH9 与终末期肾脏病(end-stage renal disease ESRD)

美国学者 W H Linda Kao 等^[13]于 2008 年对 1372 例 ESRD 患者(703 例糖尿病 ESRD,75%为 2 型糖尿病,669 例非糖尿病肾病 ESRD)和 806 健康对照组进行研究,发现非糖尿病 ESRD 组 MYH9 基因染色体 22q12 表达过量,是正常人的 2-4 倍。研究还发现,非裔美国人患非糖尿病 ESRD 比糖尿病 ESRD 易感性高,这表明慢性肾脏病从发病进展至 ESRD 的机制,不仅仅是由外因刺激引起的。因此,药物治疗阻止肾脏疾病的进展是普通的方法,是否有特殊有效的治疗方法还待进一步研究^[24]。

Nelson GW 等^[28]为了缩小该基因位点与肾病相关性的范围并进一步研究其突变位点,对该基因 79 个位点进行密集绘图,对象为非裔美国人,患 FSGS、HIVAN、H-ESKD、健康对照共 2496 例。证明内含子 13, 14, and 15, 长约 5.6 kb 范围内,rs5750250,rs2413396, and rs5750248 位点与上述肾病有明显相关性。

4 MYH9 与欧洲人肾脏病

在美洲,非裔美国人一直比欧裔美国人 ESRD 的患病率高。非裔美国人似乎比欧裔美国人有更高的患病风险,Kao WH 等研究^[13]发现非洲祖先 MYH9 基因的表达比率明显高于欧裔美国人。排除环境危险因素、基因和环境间相互作用后,该结果仍成立。上述 MYH9 相关肾病研究均以非裔美国人为研究对象。Pattaro C^[29]以 2859 例研究对象分别来自意大利、荷兰、克罗地亚,这些人在当地居住稳定。对其进行连锁分析,发现染色体 10p11 异常,与 MYH9 基因染色体 22q13 相关。在欧洲非糖尿病病人,2/3 人与该基因相关。生活在同一环境的人,且具有相同的遗传背景,发现 MYH9 基因血清肌酐酸重复相关,以上

述分析来看,MYH9 基因除了影响非裔美国人,该基因也可能影响欧洲人肾脏功能健康。

5 MYH9 基因展望

MYH9 是肾脏病进展的一个潜在相关因素,是第一个用 MALD 证明的主要基因,同时它也是对普通和复杂肾病有重要影响的一个基因。MYH9 相关肾病机制尚不清楚,近年来利用分子生物学先进技术对 MYH9 基因与人种及各种肾病的研究刚刚开始,以上多数文献都是对该基因与 ESRD 及 FSGS 的初步研究,关于该基因与原发性肾小球疾病、肾小管疾病、继发性肾小球疾病以及 CKD 各期的相关性有待进一步研究。如:

MYH9 与肾脏病各种病理类型如微小病变、系膜增生性肾小球肾炎、膜性肾病的相关性有待进一步研究。

MYH9 与其它各种肾脏病如 IgA 肾病、狼疮肾炎等的相关性有待进一步研究。

由于研究种族、环境因素的差异,MYH9 与亚洲人肾脏疾病的相关性有待进一步研究。

所以,随着人类基因组计划的顺利完成,各个基因功能的明确和研究技术的不断革新,我们应研究其如何突变,还需要设计前瞻性的大组研究以及家族性分析来不断对其进行研究,为最终阐明其病理生理机制,找到 ESRD 发生及发展原因,进一步指导临床治疗,防止疾病的发生发展奠定广泛的理论基础。

参考文献(References)

- [1] Coresh J. Prevalence of chronic kidney disease in the United States [J]. Am Med Assoc, 2007, 298:2038-2047
- [2] 梅长林、刘森炎.重视慢性肾脏病的防治[J].上海医学,2009,32(9):761-763
Mei Chang-lin, Liu Miao-yan. Emphasis on prevention and treatment of chronic kidney disease[J]. Shanghai Medical, 2009, 32(9):761-763
- [3] 陈香美.全社会应重视慢性肾脏病的防治 [J]. 医学研究杂志, 2008, 37(9):1
Chen Xiang-mei. The whole society should pay attention to the prevention and treatment of chronic kidney disease [J]. Journal of Medical Research, 2008, 37(9):1
- [4] U.S. Renal Data System. USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States Bethesda[C]. MD: (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease,2007)
- [5] Christele Arrondel, Nicolas Vodovar, Bertrand Knebelmann. et al. Expression of the Nonmuscle Myosin Heavy Chain IIA in the Human Kidney and Screening for MYH9 Mutations in Epstein and Fechtner Syndromes [J]. Journal of the American Society of Nephrology J Am Soc Nephrol, 2001, 13:65-74
- [6] Seri M, Pecci A, Di Bari F. MYH9-related disease: May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness[J]. Medicine Baltimore, 2003,82:203-215
- [7] The May-Hegglin/Fechtner Syndrome Consortium. Mutations in MYH9 result in the May-Hegglin, anomaly and Fechtner and Sebastian syndromes[J]. Nat Genet, 2000, 26: 103-105
- [8] Heath KE, Campos2BarrosA, Toren A, et al. Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-like syndromes[J]. Am J Hum Genet, 2001, 69: 1033-1045
- [9] Seri M, Savino M, Bordo D, et al. Epstein syndrome: another renal disorder with mutations in the nonmuscle myosin heavy chain 9 gene[J]. Hum Genet. 2002, Feb, 110(2):182-186
- [10] SeriM, Pecci A, Di Bari F, et al. MYH9 related disease: May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness[J]. Medicine, 2003, 82: 203 -215
- [11] Pujol2Moix N, KelleyMJ, Hernandez A, et al. Ultrastructural analysis of granulocyte inclusions in genetically confirmed MYH9 related disorders[J]. Haematologica, 2004, 89: 330-337
- [12] Ghiggeri, G. M. et al. Genetics, clinical and pathological features of glomerulonephritis associated with mutations of nonmuscle myosin IIA (Fechtner syndrome)[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 41:95-104
- [13] Kao WH, Klag MJ, Meoni LA, et al. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African[J]. Americans Nat Genet, 2008, 40:1185-1192
- [14] Kitiyakara, C., Eggers, P. & Kopp, J.B. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States [J]. Am J Kidney Dis, 2004, 44, 815-825
- [15] Kitiyakara, C., Kopp, J.B. & Eggers, P. Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis[J]. Semin Nephrol, 2003, 23:172-182
- [16] Kopp, J.B. & Winkler, C. HIV-associated nephropathy in African Americans[J]. Kidney Int Suppl, 2003, 63: S43-S49
- [17] Eggers, P.W. & Kimmel, P.L. Is there an epidemic of HIV infection in the US ESRD program?[J]. Am Soc Nephrol, 2004, 15:2477-2485
- [18] Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis[J]. Nat Genet, 2008, 40: 1175-1184
- [19] Nievergelt CM, Schork NJ. Admixture mapping as a gene discovery approach for complex human traits and diseases [J]. Curr Hypertens Rep, 2005, 7:31-37
- [20] Smith MW, O'Brien SJ. Mapping by admixture linkage disequilibrium: advances, limitations and guidelines [J]. Nat Rev Genet, 2005, 6: 623-632
- [21] Darvasi A, Shifman S. The beauty of admixture [J]. Nat Genet, 2005, 37:118-119
- [22] Núñez M, Saran AM, Freedman BI. Gene-gene and gene-environment interactions in HIV-associated nephropathy: A focus on the MYH9 nephropathy susceptibility gene[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2010, 17(1):44-51
- [23] Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, Comeau ME. Non-muscle myosin heavy chain 9 gene MYH9 associations in African Americans with clinically diagnosed type 2 diabetes mellitus-associated ESRD[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(11):3366-3371
- [24] Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Long-term effects of renin-angiotensin system-blocking therapy and a low blood pressure goal on progression of hypertensive chronic kidney disease in African Americans[J]. Arch Intern Med, 2008, 168: 832-839

(下转第 3387 页)

- [18] Hesson LB, Cooper WN, Latif F. The role of RASSF1A methylation in cancer[J]. Dis Markers, 2007, 23(1-2):73-87
- [19] Yu ZH, Wang YC, Chen LB, et al. Analysis of RASSF1A promoter hypermethylation in serum DNA of non-small cell lung cancer [J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2008, 30(4):284-287
- [20] Vaissière T, Hung RJ, Zaridze D, et al. Quantitative analysis of DNA methylation profiles in lung cancer identifies aberrant DNA methylation of specific genes and its association with gender and cancer risk factors[J]. Cancer Res, 2009, 69(1):243-252
- [21] Van der Drift MA, Prinsen CF, Knuiman GJ, et al. Diagnosing peripheral lung cancer: the additional value of the Ras-association domain family 1A gene methylation and Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog mutation analyses in washings in nondiagnostic bronchoscopy[J]. Chest, 2012, 141(3):169-175
- [22] 沈文静, 郭科军, 戴冬秋, 等. CDH1 基因异常甲基化在上皮性卵巢癌中的检测及临床意义[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(7): 520-522
- Shen Wen-Jing, Guo Ke-jun, Dai Dong-jie, et al. Promoter hypermethylation of CDH1 gene in epithelial ovarian carcinoma [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2007, 23(7):520-522
- [23] Conacci-Sorrell M, Zhurinsky J, Ben-Ze'ev A. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer [J]. J Clin Invest, 2002, 109(8): 987-991
- [24] 王红兵, 苗慧, 张敬川, 等. 肺癌 E-cadherin 基因启动子 CpG 岛甲基化的研究[J]. 实用癌症杂志, 2007, 22(4): 357-359
- Wang Hong-bing, Miao Hui, Zhang Jing-chuan, et al. A study on E-cadherin protein expression in lung cancer [J]. The Practical Journal of Cancer, 2007, 22(4): 357-359
- [25] Kase S, Sugio K, Yamazaki K, et al. Expression of E-cadherin and beta-catenin in human non-small cell lung cancer and the clinical significance [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(12):4789-4796
- [26] Andreeva AV, Kutuzov MA. Cadherin 13 in cancer [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2010, 49(9):775-790
- [27] 廖完敏, 谢凌峰, 曾文高. 肺癌患者 CDH13 基因启动子甲基化状态研究[J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13(3):8-10
- Liao Wan-min, Xie Ling-feng, Zeng Wen-gao. Promoter hypermethylation status of CDH13 gene in lung cancer[J]. Modern Medicine Journal of China, 2011, 13(3):8-10
- [28] Ulivi P, Zoli W, Calistri D, et al. P16INK4A and CDH13 hypermethylation in tumor and serum of non-small cell lung cancer patients [J]. J Cell Physiol, 2006, 206(3):611-615
- [29] Thomopoulou GE, Tseleni-Balafouta S, Lazaris AC, et al. Immunohistochemical detection of cell cycle regulators, Fhit protein and apoptotic cells in parathyroid lesions [J]. Eur J Endocrinol, 2003, 148(1): 81-87
- [30] 杨志慧, 刘惠敏, 何金, 等. 肺癌中 FHIT 基因异常甲基化及其蛋白表达的意义[J]. 肿瘤, 2007, 27(11):902
- Yang Zhi-hui, Liu Hui-min, He Jin, et al. The aberrant methylation of fragile histidine triad (FHIT) gene and its significance of the expression of FHIT protein in lung cancer [J]. Tumor, 2007, 27(11): 902
- [31] 亢春彦, 肖红, 吴逸明, 等. FHIT 和 p16 基因甲基化与肺癌的发生[J]. 癌变、畸变、突变, 2009, 21(4):291-294
- Kang Chun-yan, Xiao Hong, Wu Yi-ming, et al. Relationship between Methylation of FHIT and p16 Genes and Lung Cancer [J]. Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis, 2009, 21(4):291-294
- [32] Iliopoulos D, Guler G, Han SY, et al. Fragile genes as biomarkers: epigenetic control of WWOX and FHIT in lung, breast and bladder cancer [J]. Oncogene, 2005, 24(9):1625-1633
- [33] McConnell BB, Vertino PM. Activation of a caspase-9-mediated apoptotic pathway by subcellular redistribution of the novel caspase recruitment domain protein TMS1 [J]. Cancer Res, 2000, 60(22): 6243-6247
- [34] Conway KE, McConnell BB, Bowring CE, et al. TMS1, a novel proapoptotic caspase recruitment domain protein, is a target of methylating agent-induced gene silencing in human breast cancers [J]. Cancer Res, 2000, 60(22):6236-6242
- [35] Martin SJ. Dealing the CARDS between life and death [J]. Trends Cell Biol, 2001, 11(5):188-189
- [36] 刘小芳, 邹生泉. TMS1/ASC 抑癌基因与癌的发生 [J]. 医学综述, 2007, 13(7):485-487
- Liu Xiao-fang, Zou Sheng-quan. TMS1/ASC anti-oncogene and carcinogenesis [J]. Medical Recapitulate, 2007, 13(7):485-487
- [37] 张剑, 左云飞. TMS1/ASC 基因甲基化与肿瘤的相关性[J]. 生命的化学, 2008, 28(6):740-743
- Zhang Jian, Zuo Yun-fei. TMS1/ASC gene methylation and tumor [J]. The chemistry of life, 2008, 28(6):740-743
- [38] BIRD AP. CpG-rich island, and the function of DNA methylation [J]. Nature, 1986, 321(6067): 209-213
- [39] Niehrs C. Active DNA demethylation and DNA repair [J]. Differentiation, 2009, 77(1):1-11
- [40] 强少赢, 刘文超. 甲基化和去甲基化在肿瘤发生与治疗中的作用[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(11):2352-2355
- Qiang Shao-ying, Liu Wen-chao. The action of methylation and demethylation in tumor occurrence and treatment [J]. Journal of Modern Oncology, 2011, 19(11):2352-2355
- [41] Rathore K, Choudhary S, Odoi A, et al. Green tea catechin intervention of reactive oxygen species-mediated ERK pathway activation and chronically induced breast cell carcinogenesis [J]. Carcinogenesis, 2012, 33(1):174-183

(上接第 3383 页)

- [25] Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans[J]. Kidney Int, 2009, 75(7):736-745
- [26] Murea M, Freedman BI. Essential hypertension and risk of nephropathy: a reappraisal. Curr Opin Nephrol Hypertens[Epub]. 2010, Jan, 5
- [27] Reeves-Daniel AM, Iskandar SS, Bowden DW Is Collapsing C1q Nephropathy Another MYH9-Associated Kidney Disease A Case Report [J]. Am J Kidney Dis, 2010, 27
- [28] Nelson GW, Freedman BI, Bowden DW. Dense mapping of MYH9 localizes the strongest kidney disease associations to the region of introns 13 to 15. Hum Mol Genet, [Epub], 2010, 2
- [29] Pattaro C, Aulchenko YS, Isaacs A. Genome-wide linkage analysis of serum creatinine in three isolated European populations [J]. Kidney Int, 2009, 76(3):297-306