

• 基础研究 •

多药耐药阴沟肠杆菌临床株 ampC 基因的克隆和表达

余丹阳 刘又宁

【摘要】 目的 克隆一株临床分离的多药耐药阴沟肠杆菌的 ampC 基因,并研究其编码的 AmpC β -内酰胺酶的特性。方法 聚合酶链反应(PCR)扩增阴沟肠杆菌 ECLC074 的 ampC 基因,将扩增的目标片段接入 pMD18-T 进行双链测序后,进一步克隆入 pACYC184 质粒,用获得的 pACYC184/ampC 重组质粒转化大肠杆菌 MC4100。采用琼脂稀释法测定阴沟肠杆菌 ECLC074,大肠杆菌 MC4100 及大肠杆菌 MC4100 重组菌的抗生素敏感性,采用三维试验及等电聚焦电泳研究 β -内酰胺酶的特性。结果 DNA 测序及限制性酶切分析结果表明,阴沟肠杆菌 ECLC074 的 ampC 基因已被克隆入 pACYC184 质粒,大肠杆菌 MC4100 重组菌和阴沟肠杆菌 ECLC074 均产生一种等电点为 7.8 的 β -内酰胺酶,该酶具有 AmpC β -内酰胺酶的耐药表型特征。结论 阴沟肠杆菌的 ampC 基因可以被克隆入 pACYC184 质粒,并能在大肠杆菌 MC4100 中表达,这为深入研究染色体 AmpC β -内酰胺酶创造了条件。

【关键词】 肠杆菌,阴沟; β -内酰胺酶类;克隆;基因

Cloning and expression of ampC gene from a multidrug resistant isolate of *Enterobacter cloacae*

SHE Danyang, LIU Youning

Department of Respiratory Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objectives To clone the ampC gene from a multidrug resistant isolate of *Enterobacter cloacae* and identify the properties of the ampC β -lactamase encoded by the cloned gene. Methods The entire ampC gene of *Enterobacter cloacae* ECLC074 was amplified by polymerase chain reaction. The target amplification fragment was ligated with pMD18-T to be sequenced on both strands by the dideoxy chain termination method. The ampC gene was then cloned into plasmid pACYC184. The recombinant plasmid pACYC184/ampC was transformed into *E. coli* MC4100. Agar dilution susceptibility test was used to determine the antibiotics susceptibility of *Enterobacter cloacae* ECLC074, *E. coli* MC4100 and the recombinant *E. coli* MC4100 strain. Three-dimensional extract test, and analytical isoelectric focusing overlay technique were used to identify the properties of β -lactamases. Results Sequencing and restriction analysis revealed that ampC gene of *Enterobacter cloacae* ECLC074 was cloned into pACYC184 plasmid. Both *Enterobacter cloacae* ECLC074 and the recombinant *E. coli* MC4100 strain produced a β -lactamase with an isoelectric point of 7.8 and a drug-resistant phenotype characteristic of an ampC β -lactamase. Conclusion ampC gene of *Enterobacter cloacae* can be cloned into pACYC184 plasmid and expressed in *E. coli* MC4100, this forms the basis for further study of chromosomal ampC β -lactamases.

【Key words】 *Enterobacter cloacae*; β -lactamases; cloning; gene

AmpC β -内酰胺酶是一族具有碱性等电点、不被克拉维酸抑制而能被氯唑西林抑制的“丝氨酸”头孢菌素酶,按功能特征分类属 Bush-J-M1 组,按分子结构分类属 Ambler C 类,高产此类酶可以导致细

菌对除第四代头孢菌素和碳青霉烯类抗生素外的其他所有 β -内酰胺抗生素产生耐药^[1]。AmpC β -内酰胺酶的结构基因——ampC 基因广泛存在于阴沟肠杆菌的染色体中,高产 AmpC 酶是阴沟肠杆菌最重要的耐药机制之一^[1,2]。本研究从一株临床分离的多药耐药阴沟肠杆菌中克隆了完整的 ampC 基因,并在大肠杆菌 MC4100 中成功表达,为深入研究 AmpC 酶的结构与功能的关系、并进一步探索 AmpC 酶在抗生素选择压力下的进化趋势创造了条件。

收稿日期:2007-06-15

作者单位:100853 北京市,解放军总医院呼吸科

作者简介:余丹阳,男,1969年11月生,重庆市人,医学博士,副主任医师。Tel:010-66939360, E-mail:dysheh@sina.com

1 材料和方法

1.1 菌株 阴沟肠杆菌 ECLC074 为 1999 年 5 月 31 日从一例肺部感染患者的痰标本中分离得到的临床菌株。大肠杆菌 JM109(感受态)由大连 Takara 公司购得。大肠杆菌 MC4100(Δ ampC)由德国波恩大学医学微生物和免疫学研究所 Wiedemann B 教授赠送。标准诱导产 AmpC 酶阴沟肠杆菌 029、标准高产 AmpC 酶阴沟肠杆菌 029M 由北京协和医院细菌室惠赠。

1.2 质粒 TA 克隆载体为 pMD18-T, 具氨苄青霉素抗性, 由大连 Takara 公司购得。pACYC184 为表达载体, 具氯霉素和四环素抗性, 为解放军总医院呼吸科实验室既往保存的质粒。

1.3 主要试剂 MH 琼脂、MH 肉汤、TSB 肉汤、TSA 琼脂、胰蛋白胨、酵母提取物以及 Nitrocefin 均由英国 OXOID 公司购得。丙烯酰胺、N,N'-甲叉双丙烯酰胺、过硫酸胺、四甲基乙二胺 (TEMED)、氯霉素、四环素由美国 Sigma 公司购得; 氯唑西林、克拉维酸、头孢噻吩 (CLT)、氨苄西林 (AMP)、头孢呋辛 (CFX)、头孢噻肟 (CTX)、头孢他啶 (CAZ) 由中国药品生物制品检定所购得; 头孢吡肟 (FEP) 为中美上海施贵宝公司产品; 头孢西丁 (FOX) 为美国默沙东公司产品; X-Gal、IPTG、EX Taq DNA 聚合酶、Pyrobest DNA 聚合酶、限制性内切酶 BamH I、限制性内切酶 Hind III、DNA Marker DL2000、 λ -Hind III digest Marker、PCR fragment recovery kit 试剂盒、DNA Ligation Kit Ver. 2 均购自 Takara 公司; plasmid mini kit 购自美国 QIAGEN 公司; Ampholine (pH3.5~10) 购自 Pharmacia 公司。

1.4 ECLC074 ampC 基因全序列的聚合酶链反应 (PCR) 扩增 PCR 扩增引物根据阴沟肠杆菌 P99 的 ampC 基因序列 (Genebank/EMBL accession no. X07274) 设计, 由大连 Takara 公司合成。前向引物为 5'-CGCGAAGCTTGCCTTTTCACATGCTGGC-3', 其 5' 端含 Hind III 酶切位点; 反向引物为 5'-CGCGGGATCCTTTACTGTAGCGCCTCGAGG-3', 其 5' 端含 BamH I 酶切位点。采用常规煮沸法提取阴沟肠杆菌 ECLC074 的全基因组 DNA 作为模板, 进行 PCR 扩增。PCR 反应体系中含 10 \times Buffer 5 μ l、EX Taq DNA 聚合酶 2.5 U、MgCl₂ 2mmol/L、dNTP 各 200 μ mol/L、引物各 1 μ mol/L、模板约 10ng, 灭菌双蒸水加至 50 μ l。扩增条件为:

94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min; 94 $^{\circ}$ C 45 s, 60 $^{\circ}$ C 45 s, 72 $^{\circ}$ C 1 min, 共 30 个循环; 然后 72 $^{\circ}$ C 延伸 8 min, 4 $^{\circ}$ C 保护。取 5 μ l PCR 扩增产物进行 1.5% 琼脂糖凝胶电泳, 切取仅含 1.4 kb DNA 片段的琼脂糖凝胶进行回收纯化。

1.5 pMD18-T/ampC 重组质粒的构建 将 1.4 kb 的 PCR 产物片段接入 pMD18-T, 转化大肠杆菌 JM109(感受态), 转化菌液接种至含 X-Gal 40 mg/L、IPTG 0.2 mmol/L、氨苄西林 100 mg/L 的 LB 琼脂平皿, 37 $^{\circ}$ C 孵育过夜。将过夜筛选平皿上生长的单个白色菌落编号后分别移种至含氨苄西林 100mg/L 的 LB 琼脂平皿上, 孵育过夜, 从此过夜平皿上挑取单个菌落, 提取重组质粒作为模板, 以 pMD18-T 的通用测序引物 RV-M (5'-GAGCGGATAACAATTTCACACAGG-3') 和 M13-47 (5'-CGC-CAGGGTTTTCCAGTCACGAC-3') 为引物进行 PCR, 对重组子的插入片段长度进行鉴定。PCR 反应体系和扩增条件同前。如果 PCR 扩增出约 1.6 kb 的 DNA 片段 (含部分 pMD18-T 的序列), 则说明插入片段长度确为 1.4 kb, 与含 ampC 基因的片段匹配。

1.6 ampC 基因的测序 提取 pMD18-T/ampC 重组质粒, 对插入片段进行测序。测序引物为 RV-M、M13-47、MC300P1 (5'-TTCGGCACGTTAATC-CAG-3') 以及 MC300P2 (5'-AAACCCGTTACGC-CTCAG-3')。RV-M 和 M13-47 分别位于 pMD18-T 的 BamH I 和 Hind III 酶切位点两侧; MC300P1 的 5' 端第 1 个碱基相当于阴沟肠杆菌 P99 ampC 基因 (Genebank/EMBL accession no. X07274) 的第 638 位碱基; MC300P2 的 5' 端第 1 个碱基相当于阴沟肠杆菌 P99 ampC 基因的第 214 位碱基。测序结果用 GeneTool Lite Ver. 1.0 软件进行分析。

1.7 pACYC184/ampC 重组质粒的构建及转化 用 BamH I /Hind III 对 pACYC184 质粒进行双酶切, 切胶回收酶切产物中的 3.8 kb 片段, 作为亚克隆的载体片段; 用 BamH I /Hind III 对 pMD18-T/ampC 重组质粒进行双酶切, 切胶回收酶切产物中的 1.4 kb 片段, 作为插入片段。将含 ampC 基因的 1.4 kb 插入片段接入 pACYC184, 获得 pACYC184/ampC 重组质粒, 用以转化大肠杆菌 MC4100。转化菌液接种至含氯霉素 25 mg/L、头孢噻吩 50 mg/L 的 LB 琼脂平皿上, 37 $^{\circ}$ C 孵育过夜。挑取在此平皿上生长的单个菌落接种至含氯霉素 25 mg/L、头孢噻吩 50 mg/L 的 12 ml LB 肉汤中, 37 $^{\circ}$ C, 200rpm

振荡孵育过夜。提取 10ml 菌悬液中的质粒,用 BamH I /Hind III 进行双酶切鉴定,目的菌株所携带的质粒应同时含有 3.8kb 和 1.4kb 两个片段。

1.8 抗生素药敏试验^[3] 采用琼脂平皿二倍稀释法测定抗生素的 MIC,质控菌为大肠杆菌 ATCC25922。

1.9 β-内酰胺酶的制备 菌液制备参照文献记载的方法^[1],培养液中含有 50 mg/L 头孢噻吩。β-内酰胺酶的释放采用超声破碎法^[1]。用 Nitrocefin 纸片鉴定产酶阳性后,-20℃ 冻存备用。

1.10 头孢西丁三维试验 按 Coudron 等的方法进行操作和结果判断^[4]。阴性对照菌和阳性对照菌分别为阴沟肠杆菌 029 和 029M。

1.11 等电聚焦电泳 等电聚焦电泳常规操作同文献记载^[1]。β-内酰胺酶抑制剂为氯唑西林(1mmol/L)和克拉维酸(1mmol/L),β-内酰胺酶显色剂为 Nitrocefin(500 mg/L),计算等电点时参照的 β-内酰胺酶包括 TEM-1(pI 5.4)、TEM-4(pI 5.9)、SHV-1(pI 7.6)、SHV-3(pI 7.0)、SHV-5(pI 8.2) 以及阴沟肠杆菌 029M 产生的 AmpC 酶(pI 8.8)。

2 结果

2.1 阴沟肠杆菌 ECLC074 ampC 基因的 PCR 扩增结果 阴沟肠杆菌临床株 ECLC074 和高产 AmpC 酶的标准菌株阴沟肠杆菌 029M 均扩增出一条 1.4kb 的 DNA 片段(图 1),与引物设计时预期的扩增片段大小一致。

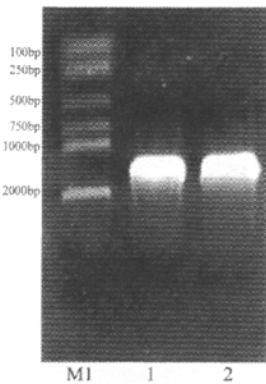
2.2 pMD18-T/ampC 重组质粒的构建结果 将 1.4kb 的 PCR 产物片段接入 pMD18-T 载体,并转化大肠杆菌 JM109 后,提取重组质粒作为模板,通过 PCR 鉴定插入片段的长度(图 2)。其中,以 T6

号菌株的质粒 DNA 为模板时,扩增出一条约 1.6kb 的 DNA 片段,与预期的扩增片段大小一致,说明其插入片段长度为 1.4kb。因此,该菌株所携带的 pMD18-T 重组质粒中已经被成功地插入了 ampC 基因。

2.3 ampC 基因的测序结果 对 T6 号菌株所携带的 pMD18-T 重组质粒的插入片段的测序结果显示,该插入片段中包含了完整的 ampC 基因序列。DNA 序列比对分析结果显示,临床菌株 ECLC074 的 ampC 基因与阴沟肠杆菌 P99 ampC 基因(Genebank/EMBL accession no. X07274)的同源性为 99.2%,与阴沟肠杆菌 OUDhyp ampC 基因(Genebank accession no. AJ278995)的同源性为 97.0%;相应氨基酸序列比对分析结果显示,临床菌株 ECLC074AmpC 酶与阴沟肠杆菌 P99AmpC 酶的同源性为 99.4%,与阴沟肠杆菌 OUDhyp AmpC 酶的同源性为 97.0%。在 ECLC074AmpC 酶的氨基酸序列中,丝氨酸 β-内酰胺酶所共有的活性接合位点 SXXK 以及 AmpC 酶的特征性结构 YXN,KTG 均未发生变化。

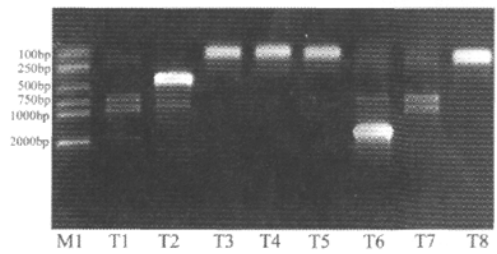
2.4 ampC 基因的亚克隆结果 pACYC184 重组质粒经 BamH I /Hind III 双酶切后获得 3.8kb 和 1.4kb 两个片段,与预期酶切结果完全一致(图 3),说明 ECLC074 的 ampC 基因已经被正确插入 pACYC184 质粒中。

2.5 ECLC074 及重组细菌的抗生素药敏试验和头孢西丁三维试验结果(表 1) ECLC074 和携带 ampC



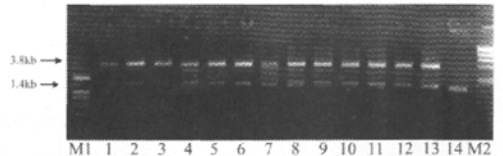
M1:DNA Marker DL2000;1 泳道为阴沟肠杆菌 ECLC074 ampC 基因的扩增产物;2 泳道为阴沟肠杆菌 029M ampC 基因的扩增产物

图 1 ECLC074 ampC 基因的 PCR 扩增结果



M1:DNA Marker DL2000; T6 号菌株(第 6 泳道)扩增出一条约 1.6kb 的 DNA 片段,为阳性菌株。其余均为阴性菌株

图 2 PCR 鉴定 pMD18-T 重组质粒中插入片段的长度



M1:DNA Marker DL2000; M2:λHind III digest DNA Marker; 1: pACYC184 载体片段; 2~13: pACYC184 重组质粒; 14: 含有 ampC 基因的插入片段

图 3 pACYC184 重组质粒的双酶切鉴定结果

表1 ECLC074及重组细菌的抗生素药敏试验和三维试验结果

菌株	头孢西丁三维试验	MIC(mg/L)					
		CLT	CFX	FOX	CAZ	CTX	FEP
ECLC074	+	>256	>256	256	256	>256	2
MC4100/pACYC184/ampC+	+	>256	16	8	2	4	≤0.06
MC4100/pACYC184/ampC-	-	4	2	1	0.12	≤0.06	≤0.06
MC4100	-	4	2	1	0.12	≤0.06	≤0.06

基因的重组菌的头孢西丁三维试验结果均为阳性。临床菌株 ECLC074 对头孢噻吩、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢他啶、头孢西丁均呈高度耐药,但对头孢吡肟敏感,这是单纯高产 AmpC 酶细菌的典型耐药特点。携带 ampC 基因的 MC4100 重组菌同样对头孢吡肟高度敏感,对头孢噻吩、头孢呋辛、头孢西丁、头孢噻肟、头孢他啶的耐药性也明显强于 MC4100 宿主菌,相应 MIC 值均升高了 8 倍以上,其耐药特点与临床菌株 ECLC074 相似。但是,就头孢呋辛、头孢西丁、头孢噻肟、头孢他啶而言,携带 ampC 基因的 MC4100 重组菌的 MIC 值均明显低于临床菌株 ECLC074 的 MIC 值,说明 MC4100 重组菌的 AmpC 酶产量尚未达到临床菌株的水平。

2.6 等电聚焦电泳和 β-内酰胺酶抑制试验

ECLC074 和携带 ampC 基因的 MC4100 重组菌所产的 β-内酰胺酶均不能被克拉维酸失活,而能被氯唑西林失活,两者所产 β-内酰胺酶的等电点也完全一致,均为 7.8。

3 讨论

AmpCβ-内酰胺酶的编码基因广泛存在于大多数革兰阴性致病菌的染色体中(如各种肠杆菌科细菌、不动杆菌和绿脓假单胞菌),临床常见的革兰阴性致病菌大多具有高产 AmpCβ-内酰胺酶的潜在能力。近年来,原来局限于染色体的 ampC 基因开始在耐药质粒中出现,这使得原本没有产 AmpC 酶能力的细菌(如克雷伯菌属)也可以通过耐药质粒的横向传播获得高产 AmpC 酶的能力,这为高产 AmpC 酶菌株的广泛流行创造了更好的条件。

临床上,产生高水平 AmpC 酶的致病菌不仅对除第四代头孢菌素之外的各种广谱头孢菌素耐药,对现有的各种含有酶抑制剂(克拉维酸、舒巴坦或他唑巴坦)的 β-内酰胺抗生素复合制剂也表现为耐药,这种有别于超广谱 β-内酰胺酶(extended-spectrum β-lactamase, ESBL)的耐药特性是由 AmpC 酶的结构所决定的。在 ESBL 等 Ambler A 类酶中,克拉维酸等酶抑制剂的接合位点为 Arg244 氨基酸残基,但是,根据 ECLC074 的 ampC 基因测序结果及相应的氨基酸序列分析,在 ampC 基因所编码的

氨基酸序列中并没有类似于 Ambler A 类酶的 Arg244 克拉维酸接合位点,这与国外学者对阴沟肠杆菌 P99 菌株 ampC 基因(Genebank/EMBL accession no. X07274)和 OUDhyp 菌株 ampC 基因(Genebank accession no. AJ278995)的分析结果是一致的,这是 AmpC 酶不能被现有的各种 β-内酰胺酶抑制剂所抑制的分子基础。

通常认为,产染色体 AmpCβ-内酰胺酶细菌的耐药性变化主要取决于 AmpC 酶表达水平的高低,其分子基础是表达调控基因的突变或结构基因启动子的突变^[1],这与 ESBL 等 Ambler A 类 β-内酰胺酶不同。但是,最近的一些研究发现,在某些临床分离的高产 AmpC 酶菌株中,ampC 基因某些碱基的替换或删除确实改变了染色体 AmpC 酶的酶学特性^[5~10],甚至显著增强了染色体 AmpC 酶对头孢吡肟、头孢匹罗等第四代头孢菌素的水解活性,导致这些菌株对第四代头孢菌素的敏感性降低^[7~10],这使得人们开始重视研究结构基因突变对染色体 AmpC 酶分子结构和酶学特性的影响。

将位于染色体中的 ampC 基因克隆入合适的质粒载体中,可以更加方便地通过定点突变技术研究 ampC 基因突变对染色体 AmpC 酶分子结构和酶学特性的影响,也可以进一步通过易错 PCR 技术探索染色体 AmpC 酶在抗生素选择压力下的耐药性进化潜力。本研究选择的 AmpC 酶表达载体 pACYC184 本身不携带任何 β-内酰胺酶的编码基因,大肠杆菌 MC4100 染色体中的 ampC 基因也已经被敲除,因此,将 ampC 基因克隆入 pACYC184 质粒后,在大肠杆菌 MC4100 中进行表达,完全排除了其他 β-内酰胺酶的干扰,可以准确地反映所研究的 AmpC 酶的耐药表型和酶学特性。这一克隆表达体系的建立为进一步采用定点突变技术或易错 PCR 技术深入研究分子结构变异对 AmpC 酶功能的影响创造了条件。

参考文献

[1] Rice LB, Bonomo RA. Genetic and biochemical mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. In: Lorian V, ed. Antibiotics in laboratory medicine. 5th

- ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005. 441-509.
- [2] 余丹阳,刘又宁. AmpC 酶和超广谱 β -内酰胺酶在阴沟肠杆菌中的表达及其耐药性的影响. 中华医学杂志, 2002, 82: 1355-1358.
- [3] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 12th informational supplement (M100-S12). Wayne, NCCLS, 2002.
- [4] Coudron PE, Moland ES, Thomson KS. Occurrence and detection of AmpC β -lactamases among *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis* isolates at a veterans medical center. J Clin Microbiol, 2000, 38: 1791-1796.
- [5] Hidri N, Barnaud G, Decre D, et al. Resistance to ceftazidime is associated with a S220Y substitution in the omega loop of the ampC beta-lactamase of a *Serratia marcescens* clinical isolate. J Antimicrob Chemother, 2005, 55: 496-499.
- [6] Mammeri H, Nazic H, Naas T, et al. ampC beta-lactamase in an *Escherichia coli* clinical isolate confers resistance to expanded-spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48: 4050-4053.
- [7] Mammeri H, Poirel L, Bemer P, et al. Resistance to cefepime and ceftipime due to a 4-amino-acid deletion in the chromosome-encoded ampC beta-lactamase of a *Serratia marcescens* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48: 716-720.
- [8] Barnaud G, Benzerara Y, Gravisse J, et al. Selection during cefepime treatment of a new cephalosporinase variant with extended-spectrum resistance to cefepime in an *Enterobacter aerogenes* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48: 1040-1042.
- [9] Barnaud G, Labia R, Raskine L, et al. Extension of resistance to cefepime and ceftipime associated to a six amino acid deletion in the H-10 helix of the cephalosporinase of an *Enterobacter cloacae* clinical isolate. FEMS Microbiol Lett, 2001, 195: 185-190.
- [10] Raimondi A, Sisto F, Nikaido H. Mutation in *Serratia marcescens* ampC β -lactamase producing high-level resistance to ceftazidime and ceftipime. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45: 2331-2339.

• 会议纪要 •

能量就是生命

——记美国 2007 年线粒体医学会议

2007年6月13日,美国美丽的海滨城市圣地亚哥迎来了一年一度的线粒体医学盛会——2007年线粒体医学会议(Mitochondrial Medicine 2007 Riding the Wave of the Future)。来自世界各地的遗传病学专家,线粒体疾病医务人员及青年学者会聚一堂,就线粒体的基础研究及线粒体与人类疾病的关系展开了深刻而广泛的讨论。线粒体为人体提供了95%以上的能量,与人类多种疾病特别是老年性疾病息息相关。从1850年该细胞器发现以来,日渐成为遗传学家,医学专家们关注的焦点。美国线粒体疾病基金会本着促进线粒体疾病诊治水平的发展,帮助线粒体疾病患者及家庭的宗旨,自1996年以来,组织一年一度的线粒体医学会议,已经为线粒体疾病的研究提供了近4 000 000美元的基金支持,为广大的线粒体疾病患者及家庭提供了医疗诊治、康复上的各种援助。本次线粒体医学会议内容涉及线粒体基础研究和其在衰老、帕金森病、神经系统退行性病、Leber's病等多种疾病发病机制中的作用,线粒体疾病诊治的现状与发展前景。线粒体奠基人之一美国科学院院士 Giuseppe Attardi,美国科学院院士 Douglas C. Wallace 及日本的线粒体疾病专家 Masashi Tanaka 都作了精彩的发言。6月16日,为期4

天的线粒体大会在紧张、充实、愉悦的气氛中落下了帷幕。

中国工程院院士,解放军总医院老年心血管病研究所所长王士雯教授及博士研究生朱海燕参加了本次大会。老年心血管病研究所向大会投出摘要2篇,录用2篇。“左室肥厚中国家系与新的线粒体 A4401G 突变相关性研究”,“高血压中国家系与线粒体 tRNA^{Asp} A4295G 相关性研究”两篇摘要分别在会议上作了介绍,得到专家们的一致赞赏。其中美国的科学院院士 Douglas C. Wallace 教授指出:该研究首次较系统地阐明了线粒体在高血压病发病机制中的作用。美国加州理工学院 David Chan 教授对 A4401G 突变在碱基剪切方面的影响产生了浓厚的兴趣。而来自日本的 Masashi Tanaka 教授称赞了老年心血管病研究所深入、系统的临床工作及线粒体功能方面的开拓研究。

老年心血管病研究所近年来积极探索线粒体与老年心脏病、衰老及多器官功能衰竭等疾病的关系,与多名国内外遗传学专家建立友好关系,遣派研究生赴美国学习和合作研究,在线粒体——这一人类动力工厂的研究道路上迈出了坚实的步伐。

(刘昱圻 整理)