

# 大鼠早期心肌缺血干燥综合征抗原 B 基因及其蛋白的表达\*

陈天义<sup>1,2</sup>, 高林波<sup>3</sup>, 梁伟波<sup>1</sup>, 周 斌<sup>3</sup>, 薛 晖<sup>1</sup>

王艳云<sup>3</sup>, 刘 云<sup>1</sup>, 张录顺<sup>1</sup>, 宋雅平<sup>3</sup>, 张 林<sup>1△</sup>

1. 四川大学华西基础医学与法医学院 法医物证学教研室(成都 610041); 2. 安徽理工大学医学院  
组织病理学教研室(淮南 232001); 3. 四川大学华西第二医院 分子与转化医学实验室(成都 610041)

**【摘要】目的** 探讨干燥综合征抗原 B 基因(SSB)及其蛋白在大鼠早期心肌缺血组织中的表达。**方法** 健康 SD 大鼠随机分为手术组、非手术对照组和假手术组,根据缺血时间分为 0 min、15 min、30 min、60 min、120 min 和 240 min 亚组,依据缺血部位将手术组又分为心肌缺血组和心肌非缺血组。手术组每亚组 6 只大鼠,非手术对照组及假手术组中的每亚组 4 只。通过实时荧光定量 PCR 测定每个样本 SSB 基因的表达水平,运用 Western blot 和免疫荧光技术检测 SSB 蛋白的表达。**结果** SSB 基因表达在急性心肌缺血早期呈下调趋势,心肌缺血 120 min 组 SSB mRNA 表达降低,与 0 min 组及非手术对照组相比,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );与心肌缺血 0 min 组相比,SSB 蛋白在心肌缺血 60 min 组的组织中的表达降低( $P<0.05$ );心肌缺血 60 min 和 120 min,SSB 蛋白在非缺血组中的表达高于缺血组( $P<0.05$ )。缺血心肌组织中,SSB 蛋白主要位于心肌细胞核,胞浆及部分心肌细胞的细胞膜上也有少量表达。**结论** SSB 在急性心肌缺血后呈现差异性表达,可能参与早期缺血心肌的病理生理过程。

**【关键词】** 干燥综合征抗原 B 实时荧光定量 PCR 免疫印迹 大鼠

**Expression of SSB Following Early Myocardial Ischemia in Rats** CHEN Tian-yi<sup>1,2</sup>, GAO Lin-bo<sup>3</sup>, LIANG Wei-bo<sup>1</sup>, ZHOU Bin<sup>3</sup>, XUE Hui<sup>1</sup>, WANG Yan-yun<sup>3</sup>, LIU Yun<sup>1</sup>, ZHANG Lu-shun<sup>1</sup>, SONG Ya-ping<sup>3</sup>, ZHANG Lin<sup>1△</sup>.

1. Department of Forensic Biology, West China School of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Histopathology, Medical College, Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001, China; 3. Laboratory of Molecular and Translational Medicine, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: zhanglin@scu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To investigate the expression of Sjögren's syndrome antigen B (SSB) gene and SSB protein in the early ischemic myocardium in rats. **Methods** Adult healthy Sprague-Dawley rats were randomly divided into groups of operation [myocardial ischemia (MI) and non-ischemia (NI)], non-operation (NO) and sham-operation (SO) ( $n=6$  for MI and NI;  $n=4$  for NO and SO). According to time of ischemia, it was then divided into groups of 0 min, 15 min, 30 min, 60 min, 120 min, and 240 min. The expression of SSB gene in the myocardium was examined by real-time PCR, and the expression of SSB protein was examined by Western blot and immunofluorescence staining. **Results** The expressions of SSB gene was down-regulated at early stage of ischemia. There was significant difference between 0 min and 120 min at the level of expression of SSB gene in MI group, so did that between 120 min group and NO group ( $P<0.05$ ). The expression of SSB protein at 60 min after ischemia was significantly decreased compared with that in the group of 0 min ( $P<0.05$ ). The expression of SSB protein in NI groups was significantly higher than that in MI groups at the time of 60 min and 120 min after myocardial ischemia ( $P<0.05$ ). Additionally, the expression of SSB protein was mainly located in the myocardial nucleus, myocardial plasma, and plasma membrane of partial myocardiocytes according to the result of immunofluorescence staining. **Conclusion** SSB may participate in pathophysiologic regulation process in myocardial cells at the early stage of myocardial ischemia in rats.

**【Key words】** SSB Real-time PCR Western blot Rat

流行病学资料显示,冠心病的发病率呈逐年增高趋势,已经成为严重威胁人类生命健康的主要疾病之一<sup>[1]</sup>。然而,目前缺乏行之有效的特异性生物

\* 国家自然科学基金(No. 30973368)资助

△ 通讯作者, E-mail: zhanglin@scu.edu.cn

学标记物用于临床诊断和心源性猝死的法医学鉴定,因此,寻找新的早期心肌缺血特异性标志物就显得尤为必要。近年来,人们致力于研究能更灵敏的反映急性心肌缺血特异性的生化标志物,目前临床上常用的生化指标主要有肌钙蛋白<sup>[2]</sup>、心脏型脂肪酸结合蛋白(HFABP)<sup>[3]</sup>、C反应蛋白(CRP)<sup>[4]</sup>等。然而,这些生化指标各有缺点。例如,肌钙蛋白在心肌缺血2~4 h后才会出现在血浆中出现,出现时间偏晚,这势必给死亡时间极短暂的法医学鉴定带来困难,而后面的2种生化指标,其特异性较差。

本课题组前期运用抑制消减杂交技术筛选出干燥综合征抗原B(SSB)基因在大鼠急性心肌缺血早期存在差异性表达,心肌缺血2 h内的实时荧光定量PCR初步验证了该结果<sup>[5]</sup>。本实验是前期研究的延续,运用相关实验技术从转录和翻译两个层面检测SSB基因在急性心肌缺血早期(心肌缺血4 h内)的表达情况,旨在为急性心肌缺血的早期诊断和心源性猝死的法医学鉴定提供依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

组织蛋白裂解液(碧云天,中国);兔抗大鼠SSB多克隆抗体(AVIVA,中国);山羊抗兔荧光标记二抗体(中杉,中国);Applied Biosystems 7500 定量PCR仪;蛋白电泳仪(Biorad,美国);凝胶成像分析仪(伯乐,美国)。

### 1.2 方法

**1.2.1 动物模型** 136只健康雄性SD大鼠购自四川大学实验动物中心,心肌缺血模型制作同文献<sup>[5]</sup>方法,术前采用10%水合氯醛麻醉。实验动物随机分为3大组:手术组、非手术对照组(non-operation, NO)和假手术组。假手术组与手术组处理相同,但只穿线于心肌冠脉部分,不结扎。NO组行麻醉,不手术。在手术组中,依据心肌有无缺血又将标本分为心肌缺血组和非缺血组。动物组织样本提取参照文献<sup>[5]</sup>进行,取缺血区中心心肌组织为缺血组样本,缺血区旁0.5 cm处心肌组织为非缺血组心肌样本。缺血组、非缺血组和假手术组按术后时间段的不同又分为6个亚组,即0 min、15 min、30 min、60 min、120 min和240 min。手术组每亚组6只大鼠,NO组及假手术组中的每亚组4只,每种实验方法需64只大鼠,3种实验技术方法共需大鼠136只(NO组及假手术组样本在不同实验中共用)。

**1.2.2 实时荧光定量PCR反应** 引物设计及组织

总RNA的提取方法参照文献<sup>[5]</sup>完成。实验采用SYBR Green I 嵌合荧光法及双标准曲线法进行。具体步骤:Premix Ex Taq 10  $\mu$ L, ROX Reference Dye II (50 $\times$ ) 0.4  $\mu$ L,上下游引物(20 pmol/ $\mu$ L) 0.4  $\mu$ L, cDNA 2  $\mu$ L,反应体系为20  $\mu$ L。反应条件:95  $^{\circ}$ C, 10 s; 95  $^{\circ}$ C, 5 s, 60  $^{\circ}$ C, 34 s, 40个循环,反应最后设定95  $^{\circ}$ C 15 s, 60  $^{\circ}$ C 1 min, 95  $^{\circ}$ C 15 s, 60  $^{\circ}$ C 15 s以作熔解曲线分析。实验中,SSB和 $\beta$ -actin基因的标准品和待测样本同步进行并设定相同的扩增曲线阈值。待测样本及实验标准品设复孔2个,并设阴性对照。根据双标准曲线换算基因相对表达量。SSB基因相对表达量=待测样本SSB含量/ $\beta$ -actin含量。

### 1.2.3 组织样本SSB蛋白检测

**1.2.3.1 组织总蛋白提取及处理** 将所取大鼠心肌组织放入2.0 mL离心管中,加入800  $\mu$ L蛋白裂解液,同时加入15  $\mu$ L PMSF(蛋白酶抑制剂),匀浆。4  $^{\circ}$ C 12 000 r/min离心5 min,取上清液于干净离心管中,加入等体积的2 $\times$ 上样缓冲液,沸水浴5 min, -20  $^{\circ}$ C冻存储备用。

**1.2.3.2 Western blot 实验** 利用商品化的大鼠SSB蛋白的特异性抗体,实验,同时设内参蛋白GAPDH作为对照。具体步骤如下:以每孔12  $\mu$ L样品上样,并设Marker作为对照;转膜:PVDF膜,100%甲醇浸泡20~30 s,去离子水浸泡2 min,缓冲液洗膜5 min,恒压65 V转膜2 h;小心取出PVDF膜,再放入100%的甲醇中浸泡15~20 s,晾干;孵育一抗:一抗的工作浓度,SSB为1:3 000, GAPDH为1:4 000, 4  $^{\circ}$ C过夜;孵育二抗:二抗稀释度,SSB(山羊抗兔)为1:6 000, GAPDH(山羊抗小鼠)为1:23 000,室温轻摇1 h;洗膜,显色。实验数据采集:使用凝胶成像分析软件(Quantity one)采集目的蛋白(SSB)和内参蛋白(GAPDH)的光密度值(已减去膜的背景光密度值),SSB的光密度值/GAPDH的光密度值的比值即为校正后该样本SSB蛋白的表达水平。实验重复2次,取其均值。

**1.2.4 免疫荧光染色实验** 心肌组织经40 g/L多聚甲醛灌注、固定,30%蔗糖脱水,冷冻包埋剂(O. C. T.)包埋,冰冻切片完成免疫荧光染色。具体步骤:冰冻切片,室温干燥过夜;55  $^{\circ}$ C干燥箱中烘烤20 min;PBS漂洗3次,每次5 min;3% triton-X 100处理组织15~20 min;3% BSA 37  $^{\circ}$ C孵育30 min;PBS漂洗1~2次,每次5 min;用PBS(含0.3% triton)稀释兔抗大鼠的SSB抗体至1:50, 4  $^{\circ}$ C冰箱

过夜阴性对照不加 SSB 抗体;PBS 漂洗 3 次,每次 5 min;用 PBS(含 0.3% triton)稀释荧光二抗(山羊抗兔)至 1:100,37℃ 孵育 1 h;PBS 漂洗 3 次,每次 5 min;甘油缓冲液封片,荧光显微镜采图。采用 Image-Pro Plus 5.0 图像分析系统进行平均光密度(AOD)值测定。每个时间点 4 张切片,每张切片随机 3 个视野,计算出 SSB 蛋白平均表达水平。

**1.2.5 统计学方法** 所有数据均采用  $\bar{x} \pm s$  表示。对不同时间段缺血心肌和非缺血心肌采用配对  $t$  检验,组间比较采用方差分析及两两比较的  $q$  检验, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SSB mRNA 在大鼠心肌组织中的表达

SSB mRNA 随心肌缺血时间延长其在大鼠心肌组织表达水平降低,于心肌缺血后 120 min,SSB

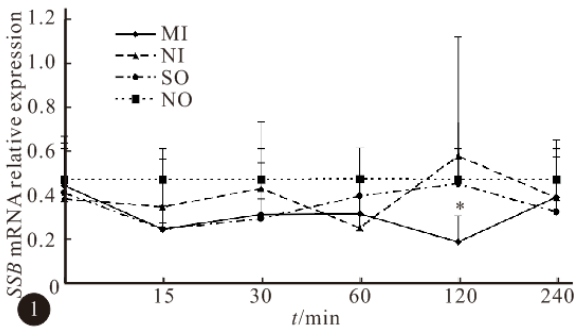


图 1 SSB mRNA 在各组心肌组织中的表达

Fig 1 Expressions of SSB mRNA in the myocardial tissues in each group

MI: Myocardial ischemia; NI: Non-ischemia; SO: Sham-operation; NO: Non-operation. \*  $P < 0.05$ , 120 min MI group vs. 0 min MI group and NO group; #  $P < 0.05$ , 30 min MI group vs. NO group; \* \*  $P < 0.05$ , 60 min MI group vs. 0 min MI group; ☆  $P < 0.05$ , 120 min MI group vs. 120 min NI group; △  $P < 0.001$ , 120 min MI group vs. NO group

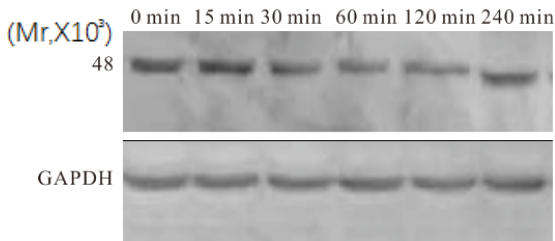


图 3 SSB 蛋白在各组心肌组织中的表达

Fig 3 Expression of SSB in the myocardium in each group

mRNA 表达水平明显降低,与心肌缺血 0 min 组及 NO 组相比,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。心肌缺血 240 min 组心肌组织 SSB mRNA 表达有所增加,但各组间或组内各时间点比较,SSB mRNA 表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图 1。

### 2.2 SSB 蛋白在大鼠心肌组织中的表达

Western blot 实验结果显示,与心肌缺血 0 min 组相比,SSB 蛋白在心肌缺血 60 min 组的心肌组织中表达降低,差异具有统计学意义( $P = 0.025$ );与 NO 组相比,SSB 蛋白在心肌缺血 30 min 及 120 min 后的心肌组织中的表达降低,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ )。此外,缺血与非缺血组间比较,在心肌缺血 60 min、120 min 时,SSB 蛋白在缺血心肌组织中的表达低于其在非缺血区心肌组织中的表达,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 2、图 3。

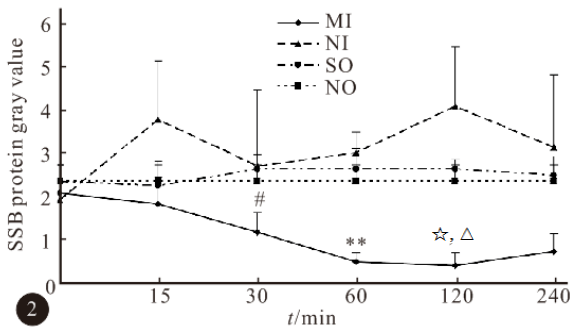


图 2 SSB 蛋白在各组心肌组织中的表达

Fig 2 Expressions of SSB in the myocardium in each group

### 2.3 大鼠心肌组织中 SSB 蛋白的免疫荧光染色

SSB 蛋白主要位于大鼠心肌细胞核,胞浆及部分心肌细胞的细胞膜上也有少量表达。SSB 蛋白的表达水平在心肌缺血后呈下降趋势,但各组间或组内各时间点比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见附表、图 4。

附表 SSB 蛋白在各组心肌组织中的表达( $\bar{x} \pm s$ )

Table Expressions of SSB protein (AOD value) in the myocardial tissues in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

|         | MI (n=6)   | NI (n=6)   | SO (n=4)   | NO (n=4)   |
|---------|------------|------------|------------|------------|
| 0 min   | 32.85±2.83 | 33.63±0.74 | 31.37±1.56 | 32.84±1.19 |
| 15 min  | 29.12±1.72 | 30.27±4.22 | 30.83±0.88 | 32.84±1.19 |
| 30 min  | 28.53±1.73 | 29.39±3.79 | 31.57±1.30 | 32.84±1.19 |
| 60 min  | 28.28±1.39 | 28.96±1.53 | 31.70±1.81 | 32.84±1.19 |
| 120 min | 24.92±1.83 | 29.88±3.13 | 30.77±0.78 | 32.84±1.19 |
| 240 min | 29.95±2.31 | 33.10±0.49 | 30.60±0.75 | 32.84±1.19 |

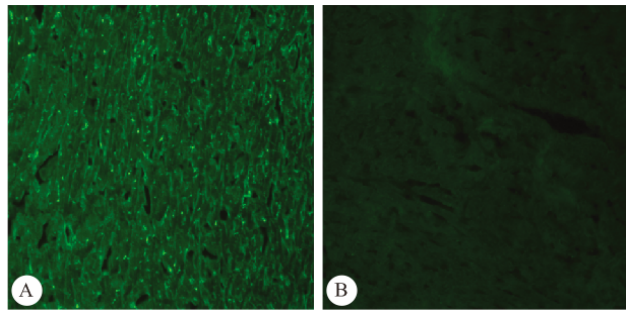


图 4 SSB 蛋白在大鼠心肌组织中的表达。IF  $\times 200$

Fig 4 Expression of SSB in the myocardium in rats. Immunofluorescence staining  $\times 200$

A: Expression of SSB in myocardium at the time of 60 min after ischemia; B: Negative control

### 3 讨论

SSB 是原发性干燥综合征的特异性自身抗原之一。研究表明<sup>[6]</sup> SSB 蛋白和 La 蛋白是同一种物质,因此称之为 SSB/La 蛋白。SSB 蛋白在体内的功能尚未完全阐明,有研究表明<sup>[7]</sup>,SSB 蛋白可能参与 tRNA 的转运及 RNA 聚合酶 III 的转录调控,通过与未成熟小 RNA 的结合,保护未成熟小 RNA 不被核酶消化等,是 RNA 代谢的重要调控元件之一。SSB 蛋白也是乙型肝炎病毒 (HBV) RNA 的结合蛋白,以磷酸化依赖模式结合在 HBV RNA 分子上,与 HBV mRNA 在宿主细胞内的稳定性和蛋白质表达之间存在一定的相关性<sup>[8]</sup>。Castro 等<sup>[7]</sup>研究表明,SSB/La 是一种钙调节素的结合蛋白,参与钙代谢及酶活性的调节,可能与心肌收缩力等功能相关。SSB 蛋白在正常心肌组织中有表达,在室间隔缺损心肌组织中的表达呈下调趋势<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示,心肌缺血时 SSB 基因的表达呈下调趋势,心肌缺血 15 min,SSB 基因表达降低,心肌缺血 30 min 后 SSB 基因表达相对增加,心肌缺血后 2 h,SSB 基因表达急剧下降,较心肌缺血 0 min 组及 NO 组明显降低 ( $P < 0.05$ )。另外,从 Western blot 实验结果也可以看出,心肌缺血后 SSB 蛋白的表达水平呈下降趋势,该结果与 SSB mRNA 的表达趋势一致,与心肌缺血 0 min 组相比,SSB 蛋白在缺血 60 min 组的表达降低 ( $P < 0.05$ )。SSB 基因及其蛋白在缺血心肌组织中的表达下调,可能与缺血心肌功能代偿作用有关。SSB 蛋白参与多种基因的转录调控,其表达降低将有可能影响到某些基因的表达,如编码炎症细胞因子基因、调节心肌细胞凋亡相关因子的基因等,从而削弱因炎症反应、细胞凋亡等病理改变对心肌组织的进

一步损伤<sup>[10]</sup>。此外,缺血组与非缺血组组间比较结果显示,于心肌缺血 1 h 和 2 h,SSB 蛋白在非缺血组中的表达明显高于缺血组 ( $P < 0.05$ )。目前尚不清楚 SSB 基因差异表达(转录和翻译)上的分子作用机制,可能也是一种代偿机制。SSB 蛋白是多种基因的调控因子,SSB 蛋白的表达增加将有可能增加对心肌组织具有保护作用的相关基因的表达水平,从而增强了心肌组织的抗损伤能力,如热休克蛋白 (heat-shock protein, HSP) 基因,抑制心肌细胞凋亡的相关基因等。有研究表明,缺血心肌组织中 HSP 蛋白的表达显著增加<sup>[11]</sup>。此外,本研究中,免疫荧光染色发现,各组中 SSB 蛋白表达比较差异无统计学意义,表明 SSB 的表达水平没有受到手术、应激及其它不良因素的影响,心肌缺血动物模型的制备安全可靠。

免疫荧光染色结果采用图像分析软件进行平均光密度测定,以此来反映出 SSB 蛋白在心肌组织中的表达水平,但由于该技术在蛋白定量检测上的局限性,在心肌组织 SSB 蛋白定量上未能显示出与 Western blot 实验同样的结果,组间或组内比较,差异均无统计学意义。心肌缺血后,SSB 蛋白除了在心肌细胞核、胞浆中表达外,部分心肌细胞膜上也有弱表达。在正常组织中,SSB 蛋白应主要在细胞核中表达,有研究表明<sup>[12]</sup>,在发生生理性或病理性细胞凋亡时,SSB 蛋白可以出现细胞膜上表达,此表达特点可能与干燥综合征的发病机制有关。有关心肌缺血后 SSB 蛋白在心肌细胞膜上表达,目前尚无文献报道,其分子机制及意义尚不清楚,有待于进一步探讨。

由此可见,SSB 基因及其蛋白的表达与心肌供血状态有关,深入研究 SSB 蛋白在心肌组织中的作用机制,可能为心肌缺血的早期诊断、治疗及心源性猝死的法医学鉴定提供理论依据。但是,该研究在人类心肌缺血的早期诊断上尚存在一定的局限性,血液中 SSB 蛋白的表达水平及 SSB 基因(白细胞核中)转录水平与心肌缺血的相关性研究可能弥补此方面的不足,有待于进一步研究。

### 参 考 文 献

- 1 Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, *et al.* Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*, 2001; 104(18): 2158-2163.
  - 2 刘重元, 张志伟, 周新林. 早期心肌缺血与梗死后肌钙蛋白和肌红蛋白的观察. *现代生物医学进展*, 2007; 7(6): 886-887.
  - 3 杨洁, 刘保江, 郝卫红等. 持续输注瑞芬太尼对犬心肌缺血再灌注血清 H-FABP 的影响. *山西医科大学学报*, 2009; 40(5): 402-403.
- (下转第 961 页)

其进行效度和信度考核,是保证该量表收集可靠信息的必要步骤。通过以上分析结果表明,调整为 7 维度模型后的 QWL7-32 量表满足作为职业生命质量测量工具的效度和信度要求,也基本符合最初的理论构想,可用于中小学教师职业生命质量研究。根据最终确定的量表结构特征,我们将量表正式命名为“QWL7-32 量表”,意为包括 7 维度 32 条目的职业生命质量测试量表。

本次研究按照“设计一个简明、方便量表”的原则,设计时尽量选择概况性的、简明的条目,最终形成的量表结构简单,使用较为方便,与职业卫生其他研究如职业紧张、职业倦怠等同时调查也较方便。QWL7-32 量表具有以下特点:①符合职业卫生视角,便于揭示职业与劳动者的关系,便于指导职业卫生服务。②简明扼要,具有较强的实用性、科学性和可操作性。量表一共包括 32 个条目,使用方便,应答者平均 8~10 min 即能完成。

同时结果也提示,作为职业生命质量研究的工具,本量表还有待发展,需进行大规模的调查研究,修订出适合中国国情的版本。因此,在以后的研究中,建议利用 QWL7-32 量表对其他职业人群进行测试,以便检验其是否在其他职业人群中是否适用,进而改善其通用性;同时可根据具体情况对其中的个别问题进行必要的修订或补充,以便进一步完善 QWL7-32 的结构并丰富其内涵;还可以进行常模的研究,以便提出职业生命质量的参比数据。此外,QWL 与职业紧张、职业倦怠等可能存在密切的关系,如果能将 QWL 与职业紧张、职业倦怠等研究联

系起来,探讨其联系及区别,将有助于更加深入地认识职业生命质量。

参 考 文 献

1 马宗国. 工作生命质量浅议. 工会论坛,2004;10(6):120-121.

2 Efraty D, Sirgy MJ. The effect of quality of working life on employee behavioral responses. Soc Indic Res,1990;22(1):31-47.

3 Laschinger HKS, Finegan J, Shanmian J, *et al.* Testing Karasek's demands-control model in restructured healthcare settings: effects of job strain on staff nurses' quality of work life. J Nurs Admin,2001;31(5):233-243.

4 Havlovic SJ. Quality of work life and human resource outcomes. Industrial Relations J,1991;30(3):469-479.

5 贾海薇. 高校教师工作生活质量的模糊综合评价模型. 华南农业大学学报(社会科学版),2005;4(3):87-93.

6 杨学涵, 王东华. 提高工作生活质量(QWL) 发展以人为中心的管理体系. 人类工效学,1996;2(1):56-58.

7 Rose RC, Beh L, Uli J, *et al.* Quality of work life-implications of career dimension. Journal of Social Sciences,2006;2(2):61-67.

8 Lowe GS. Quality of Worklife indicators for nurses in Canada: workshop report to canadian council on health services accreditation. 1st ed. Canada: Canadian Nurses Association, 2002:36.

9 贾海薇, 郭凤兰. 高校教师工作生活质量现状分析与思考. 河北科技大学学报(社会科学版),2005;5(4):88-92.

10 Winter R, Taylor T, Sarros J. Trouble at mill: quality of academic worklife issues within a comprehensive Australian university. Stud Higher Educ,2000;25(3):279-294.

(2013-04-12 收稿,2013-07-25 修回)

编辑 汤 洁

(上接第 919 页)

4 蒋 晖, 王 伟. 脑钠素与肌钙蛋白和 C 反应蛋白在心肌缺血和心力衰竭患者中的比较. 心血管病学进展,2008;29(2):261-265.

5 陈天义, 高林波, 梁伟波等. 干燥综合征抗原 B 基因在大鼠早期心肌缺血组织中的表达及其意义. 四川大学学报(医学版),2010;41(3):408-411.

6 Defendenti C, Atzeni F, Spina MF, *et al.* Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies. Autoimmun Rev,2011;10(3):150-154.

7 Cordes S, Kusov Y, Heise T, *et al.* La autoantigen suppresses IRES-dependent translation of the hepatitis A virus. Biochem Biophys Res Commun,2008;368(4):1014-1019.

8 张 慧, 孙静慧, 耿红莲等. 细胞内 La 蛋白对乙肝病毒复制的影响研究. 中国免疫学杂志,2006;22(9):801-804.

9 Zhang H, Zhou L, Yang R, *et al.* Identification of

differentially expressed genes in human heart with ventricular septal defect using suppression subtractive hybridization. Biochem Biophys Res Commun,2006;342(1):135-144.

10 Guler ML, Ligons DL, Wang Y, *et al.* Two autoimmune diabetes loci influencing T cell apoptosis control susceptibility to experimental autoimmune myocarditis. J Immunol,2005;174(4):2167-2173.

11 Vidavalur R, Penumathsa SV, Thirunavukkarasu M, *et al.* Sildenafil augments early protective transcriptional changes after ischemia in mouse myocardium. Gene,2009;430(1):30-37.

12 Buyon JP, Clancy RM. Autoantibody-associated congenital heart block:TGF-beta and the road to scar. Autoimmun Rev,2005;4(1):1-7.

(2013-03-15 收稿,2013-07-12 修回)

编辑 吕 熙