

# 人类多种疾病中mtDNA拷贝数的变化

张靖妮<sup>1,2</sup> 王红娟<sup>1,2</sup> 陈欢<sup>1</sup> 侯宏卫<sup>1\*</sup> 刘勇<sup>2</sup> 王安<sup>2</sup> 胡清源<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>国家烟草质量监督检验中心, 郑州 450001; <sup>2</sup>中国科学院合肥物质科学研究院, 合肥 230031)

**摘要** 线粒体是细胞能量和自由基代谢中心, 在细胞生命活动中发挥着重要作用, 而mtDNA拷贝数是决定线粒体功能的重要因素。由于mtDNA缺乏组蛋白的保护和损伤修复系统, 又暴露在氧化磷酸化产生的高氧环境中, 易受损引起拷贝数变化, 从而影响线粒体的功能。大量研究表明, 多种疾病的发生发展与mtDNA拷贝数变化密切相关。该文综述了癌症、神经退行性疾病、心脑血管疾病、精神疾病等各种疾病中mtDNA拷贝数的变化情况, 以期从中发现疾病相关mtDNA拷贝数的变化规律和调控机制。

**关键词** mtDNA拷贝数; 癌症; 心脑血管疾病; 神经退行性疾病; 精神疾病

## Alteration of Mitochondrial DNA Copy Number in Multiple Diseases

Zhang Jingni<sup>1,2</sup>, Wang Hongjuan<sup>1,2</sup>, Chen Huan<sup>1</sup>, Hou Hongwei<sup>1\*</sup>, Liu Yong<sup>2</sup>, Wang An<sup>2</sup>, Hu Qingyuan<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>China National Tobacco Quality Supervision & Test Center, Zhengzhou 450001, China;

<sup>2</sup>Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China)

**Abstract** The mitochondrion plays an important role in energy production and free radical metabolism of eukaryotic cells. Due to the high oxygen produced by oxidative phosphorylation of respiration and lack of mitochondrial DNA repair systems, mitochondrial DNA (mtDNA) is easy to be damaged, causing changes in mtDNA copy number. Thus the function of mitochondria is affected. Numerous studies have shown that a variety of diseases are associated with mtDNA copy number variations. This paper reviews that mtDNA copy number changes in cancers, neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases, psychiatric disorders and other diseases, so that we can find the varying rules and regulatory mechanism to figure out whether mtDNA copy number could be a biomarker for diseases.

**Keywords** mtDNA copy number; cancer; cardiovascular disease; neurodegenerative disease; psychiatric disorders

线粒体不仅是细胞的能量车间, 而且参与细胞增殖、凋亡、自噬及信号转导等重要生命活动。氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)产生大量活性氧类(reactive oxygen species, ROS), 使线粒体直接暴露在高氧环境中。线粒体本身并不能合成谷胱甘肽去除ROS, 当ROS超过内源抗氧化

防御系统能消除的最大值时, DNA、蛋白质和脂质等被氧化损伤, 导致氧化应激反应, 引起线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)突变和线粒体功能障碍, 疾病发生。

mtDNA编码参与OXPHOS的多种复合体或蛋白质, 人线粒体基因组DNA结构如图1所示。

收稿日期: 2017-8-4 接受日期: 2018-02-27

国家自然科学基金(批准号: 110201402037)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0317-67672601, E-mail: qsfctc@163.com; Tel: 0371-67672727, huqy1965@163.com

Received: April 5, 2017 Accepted: February 27, 2018

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.110201402037)

\*Corresponding authors. Tel: +86-317-67672601, E-mail: qsfctc@163.com; Tel: +86-371-67672727, huqy1965@163.com

网络出版时间: 2018-05-15 18:06:53 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180515.1806.002.html>

mtDNA具有以下特点: (1)线粒体内脂肪/DNA的比值高,嗜脂性的致病物质优先在mtDNA中聚集; (2)mtDNA未和组蛋白形成八聚体,而是直接裸露于线粒体基质中; (3)线粒体的修复机制具有缺陷,修复效率低; (3)非编码D-loop是mtDNA与线粒体内膜相连的部分,其三链结构对氧化损伤高度敏感,且含有mtDNA重链的复制源,除还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶亚单位6基因(NADH dehydrogenase subunit 6, ND6)之外的mtDNA的mRNA均由鸟苷-重链编码<sup>[38]</sup>。损伤D-loop则直接影响下游的复制、转录,引起mtDNA复制周期延长、复制减少、损伤增多等。因此,mtDNA相较核DNA(nuclear DNA, nDNA)更易受到损伤。

线粒体呼吸链正常运转不但由mtDNA结构的完整性决定,还与mtDNA拷贝数相关。mtDNA拷贝数增加可认为是总线粒体呼吸功能的代偿。不同细胞中的mtDNA拷贝数可能取决于细胞能量代谢和有氧呼吸产能:能量代谢和有氧呼吸产能低,则拷贝数低。细胞内mtDNA拷贝数处于动态变化的过程,存在拷贝数阈值假说:当拷贝数低于阈值时,激发mtDNA复制,拷贝数增加;高于阈值时,激活mtDNA降解机制,拷贝数减少<sup>[1]</sup>。目前主要使用实时荧光定量PCR法进行mtDNA拷贝数的检测,即先提取细胞总DNA,以单拷贝线粒体基因为靶基因,以单拷贝核基因作为参比基因,得出mtDNA拷贝数的相对值;或采用标准曲线法得出mtDNA拷贝数的具体值<sup>[2]</sup>。

mtDNA的合成受线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)、同源重组修复蛋白Rad51、线粒体特异性DNA聚合酶 $\gamma$ (DNA polymerase subunit gamma, pol $\gamma$ )、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 辅助激活因子1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )等因子的调控<sup>[1]</sup>。其中,PGC-1 $\alpha$ 调节一系列核因子以及核转录因子,介导TFAM的转录,而TFAM控制mtDNA的转录和复制,TFAM水平和mtDNA总量直接关联。nDNA甲基化在一定程度上影响pol $\gamma$ A对mtDNA的调控:编码pol $\gamma$ A的核基因CpG岛上外显子高度甲基化,影响该CpG岛下游的延伸及pol $\gamma$ A的前体mRNA选择性剪切和激活,影响mtDNA复制,表达水平下降<sup>[2]</sup>。此外,氧化应激对mtDNA拷贝数的影响与其对mtDNA的损伤有关,呈双向调节作用,轻度氧化应激损伤线粒体呼吸链,促进mtDNA拷贝数代偿

性增加;重度则导致ROS持续增多,线粒体损伤到一定程度则无法正常发挥功能,甚至引起细胞死亡<sup>[1]</sup>。

mtDNA拷贝数变异引起线粒体呼吸链酶复合体的缺陷,进而导致线粒体功能缺陷,患病几率升高。近年来大量流行病学研究表明,mtDNA拷贝数变化和疾病的发生发展之间密切相关,人群中患病率较高的癌症、心脑血管疾病、神经退行性疾病和精神疾病等的大部分病变细胞甚至周围体细胞mtDNA拷贝数都发生了变化。因此,可以推测,mtDNA拷贝数变化可能与这些疾病的发生发展相关,且已有报道明确指出,外周血或脑脊液mtDNA降低可作为一些神经退行性疾病早期诊断的生物标志物。目前能在常规临床中使用的生物指标较少,并且取得靶部位的组织较困难,若能开发mtDNA拷贝数变化作为重要的生物标志物运用于疾病的预测和诊断中,对于患者将是极为有利的。

## 1 不同疾病中mtDNA拷贝数的变异概况

mtDNA拷贝数在多种疾病中呈现不同程度的变异,包括癌症、心脑血管疾病、神经退行性疾病和精神疾病等,并且在疾病的不同阶段和不同细胞中存在差异,各类疾病中mtDNA拷贝数的变化概况如表1所示。

## 2 癌症中mtDNA拷贝数的变异

不仅肿瘤细胞mtDNA存在异常,其他细胞mtDNA拷贝数也常发生变化,如外周血白细胞mtDNA拷贝数的降低与肾癌、肝癌等的发病风险升高显著相关。肿瘤和外周血中拷贝数的不同变化反映癌症发展的不同过程。近年来,mtDNA拷贝数已成为有前景的预测和诊断癌症发展的生物标志物。

癌症由一系列基因异常引起,包括抑癌基因p53和原癌基因、稳定基因等。近期研究表明,癌症不仅与nDNA有关,还与mtDNA关联紧密。mtDNA拷贝数的降低可能源于p53基因,p53通过与pol $\gamma$ 的相互作用维持线粒体基因稳定,p53缺失导致mtDNA受损,mtDNA突变和缺失增加,促进肿瘤转变和发展。若淋巴细胞mtDNA拷贝数变异,引起线粒体功能紊乱,则直接削弱机体免疫功能,利于癌症发生发展<sup>[13]</sup>。癌细胞的高能需求和高生物合成需求导致其能量代谢与正常细胞有所不同:健康细胞主要通过线粒体氧化糖类分子释放能量,而癌细胞的

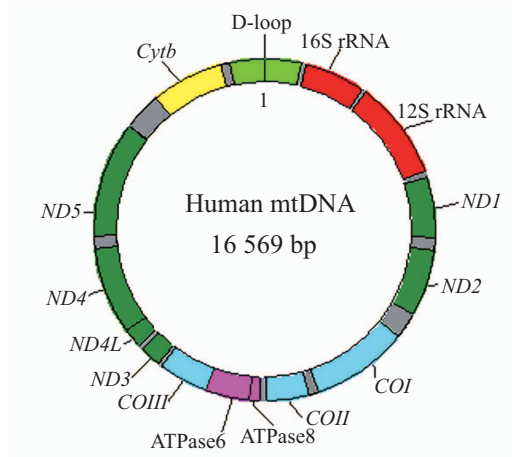


图1 人线粒体基因组DNA结构

Fig.1 The structure of human mitochondrial DNA

葡萄糖转运体和一些糖酵解的关键酶活性往往升高。癌细胞变异可能包括核基因或线粒体基因变异, mtDNA及呼吸作用相关蛋白质表达受限, 影响OXPHOS, 同时肿瘤细胞过快生长形成肿瘤内环境低氧态, 导致癌细胞对糖酵解途径产能依赖增强, 即产生瓦博格效应(Warburg effect)。糖酵解途径生产大量还原当量和生物合成原料, 利于癌细胞的增殖扩散。

66%的结直肠癌、42.5%的乳腺癌、32%的肺癌、21.2%的肝癌, 16%的胃癌和2.6%的肾癌组织均存在微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)现象, 该现象反映了mtDNA中短碱基重复序列长度的变化。MSI是有缺陷的DNA错配修复系统的表型之一, 因此被认为是高危癌症的标志物。非编码D-loop的MSI可能改变mtDNA复制的速度, 从而破坏线粒体诱导的细胞凋亡<sup>[8]</sup>, 利于癌细胞增殖。

## 2.1 头颈部肿瘤

在口腔癌患者的病变组织和紧邻健康组织中均检测到mtDNA拷贝数的下降, 恶性组织的mtDNA拷贝数低于非恶性组织, 拷贝数的降低伴随着口腔癌患病风险的上升, 低mtDNA含量的嚼烟草槟榔者患口腔癌几率增大3.5倍, PGC-1 $\alpha$ 和TFAM水平下降, PGC-1 $\alpha$ -TFAM线粒体途径可能和人口腔鳞状上皮细胞癌恶化有关, 有望成为治疗靶标<sup>[2]</sup>。在口腔癌细胞中, D-loop中SNP位点突变最多, 与吸烟患者相比, 具有咀嚼烟草习惯的患者的突变更多, 大部分为转换突变, 蛋白质结构中 $\alpha$ -螺旋变成 $\beta$ -转角<sup>[3]</sup>。mtDNA转录酶表达的降低使线粒体蛋白减少, ND基因突变导致OXPHOS复合体I异常, 也影响其他复合

体功能, 影响线粒体呼吸链, 这些突变增加了癌症的致瘤性和转移潜力<sup>[3]</sup>。此外, D-Loop是癌细胞中常见的突变点, mtDNA拷贝数的减少与mtDNA重链复制起点附近点突变的发生密切相关。因此, D-loop突变极有可能影响TFAM的结合活性, 从而导致复制和转录水平降低, 以及癌细胞中mtDNA拷贝数的减少<sup>[8]</sup>。

对比不同时期和分化程度的喉癌及癌周组织, I和II期及中、低分化的喉癌mtDNA拷贝数显著高于癌周组织, III、IV期及高分化则无显著性差异; 早期癌周组织mtDNA拷贝数无明显变化, 而中晚期明显增高<sup>[4]</sup>。喉癌癌前组织细胞mtDNA拷贝数高于外周血细胞, mtDNA拷贝数增多引起D-loop突变上升, 线粒体受损<sup>[5]</sup>。mtDNA拷贝数与肿瘤分化程度呈负相关, 这可能与mtDNA被ROS损伤, 致使肿瘤细胞mtDNA代偿性复制以满足能量需求有关。mtDNA拷贝数的变化可能在喉癌发病的早期, 低mtDNA拷贝数预示着早期肿瘤的恶化, 可用于早期肿瘤的诊断。

约65%的甲状腺癌细胞mtDNA拷贝数升高, 其中占甲状腺癌的85%的甲状腺乳头状癌细胞与癌旁细胞相比, mtDNA拷贝数普遍升高<sup>[6]</sup>。已在辐射相关甲状腺肿瘤细胞mtDNA中发现了大量缺失突变, 并且缺失突变数量和mtDNA含量之间有很强的相关性, 甲状腺肿瘤中mtDNA状态的评估有助于阐明甲状腺癌的分子机制<sup>[7]</sup>。低ATP产率导致线粒体增多以满足癌细胞的高能需求, mtDNA拷贝数增加, 肾和甲状腺嗜酸性肿瘤的mtDNA水平均出现了5倍的增长<sup>[7]</sup>。

表1 mtDNA拷贝数在各类疾病中的变化

Table 1 Alteration of mitochondrial copy number in different diseases

疾病 Diseases	mtDNA拷贝数的变化 Alteration of mtDNA copy number	参考文献 References	
Cancers	Oral	↓	[2-3,8]
	Laryngeal	↑: I, II, middle and advanced stage	[4-5]
	Thyroid	↑	[6-7]
	Lung	↓	[8-9]
	Esophageal squamous cell	↑	[10-11]
	Breast	↓: I<II~IV	[1,6,12-13]
	Gaster	↓ II: no significant difference	[14-15]
	Colon	274 samples: 39.6% ↑, 60.4% ↓ 44 samples: I, II ↑	[16-17]
	Liver	↓	[18-19]
	Pancreas	↑	[20]
	Kidney	↓	[21]
	Prostate	↓	[6,22]
	Cervix	↑	[6,23]
	Endometrium	Cancer cells: ↑, peripheral blood cells: ↓	[6,24]
	Ovary	↑: I>II, low degradation>high degradation	[25-26]
	Osteosarcoma	↓	[27]
	Ewing's sarcoma	↓	[28]
	Non-Hodgkin's lymphoma	↑	[29]
	Leukemia	↑	[10,29-30]
	Glioma	↑: Low stage>high stage	[6,31]
Cardiovascular diseases	High altitude polycythemia	↓	[32]
	Cardiomyopathy	↓	[33-34]
	Renovascular hypertension	↑	[35]
Neurodegenerative diseases.	Multiple sclerosis	Brain cells: ↑, gray matter neurons cells>other brain cells	[36]
	Parkinson	↓	[37-38]
	Alzheimer	↓	[37-38]
	Huntington	Before seizure ↑, After seizure ↓	[37,39]
Psychiatric disorders	Bipolar disorder	I: ↓	[40]
	Major depression	↓	[41-42]
	Anxiety	↓	[42]
	Depression	↓	[42]
	PTSD	↓: Moderate>mild or severe	[43]
	Autism	↓	[44]
Others	Polycystic ovary syndrome	↓	[45-46]
	Male infertility	↑	[1]
	Metabolic syndrome	↓	[47]
	Osteoporosis	↓	[48]
	Diabetes	Diabetic retinopathy early: ↑, with t progress: ↓. Obese and type II diabetes: ↓	[6,49]
	Zellweger	Pluripotent stem cells: ↑	[50]



## 2.2 胸部肿瘤

肺癌细胞平均mtDNA拷贝数比正常肺细胞低,存在MSI的肺癌组织拷贝数较其他组织更低;肺癌细胞mtDNA突变率约为正常细胞的100倍,吸烟人群mtDNA突变率显著高于非吸烟人群<sup>[9]</sup>,突变引起OXPHOS产物减少,蛋白质水平降低,导致癌细胞不正常的生物合成。在人肺癌A549细胞中,mtDNA拷贝数降低引起线粒体应激,诱导表型变化、肿瘤发展和侵袭性行为<sup>[8]</sup>。故mtDNA的不稳定可导致拷贝数的减少,在肺癌产生和发展中起到重要作用。

食管鳞癌组织mtDNA拷贝数大于癌旁黏膜,癌旁黏膜则大于正常食管黏膜组织<sup>[10]</sup>。在食管鳞癌的发展中mtDNA拷贝数持续增长,食管鳞癌细胞系TE1相对其他细胞系拷贝数最高,上皮钙黏蛋白浓度低,而波形蛋白浓度高,肿瘤侵入和转移能力最强<sup>[11]</sup>。故食管鳞癌的产生和发展与mtDNA拷贝数的增加密切相关,肿瘤细胞对能量的需求增高,导致mtDNA复制失去控制,可能引起拷贝数增加,癌细胞得以生长,高mtDNA拷贝数带来的高产能也可能为肿瘤入侵提供便利。

乳腺癌细胞mtDNA拷贝数相比癌旁正常细胞显著减少,存在确诊前三年外周血mtDNA拷贝数下降的情况,即亚临床乳腺癌中线粒体也受到影响<sup>[1]</sup>。但全血中mtDNA拷贝数增加,mtDNA拷贝数与血液中抗氧化剂水平呈负相关,说明拷贝数的上升与氧化应激水平上升有关,全血mtDNA拷贝数升高则患乳腺癌风险上升<sup>[12]</sup>。乳腺癌I期病例外周血中mtDNA拷贝数显著较其他阶段低<sup>[6]</sup>,II-IV期拷贝数呈高水平<sup>[1]</sup>。mtDNA含量降低的病人无病生存率和整体生存率较低,mtDNA含量与肿瘤形成和增生有关,拷贝数的减少与患者年龄的增长和癌症阶段恶化有关,年龄越大,拷贝数越低<sup>[13]</sup>。故mtDNA变异主要发生在癌症早期,其在乳腺癌进程中至关重要,可能通过削弱OXPHOS或线粒体合成,导致mtDNA拷贝数减少,促进癌症发展。

## 2.3 消化系统肿瘤

无论是初发还是复发胃癌患者,肿瘤组织、外周血中mtDNA拷贝数均显著减少,其中III和IV期最显著;mtDNA拷贝数的变化与肿瘤的分化程度及淋巴结转移率在统计学上显著相关,拷贝数的降低往往伴随着淋巴结转移风险的上升<sup>[4]</sup>。DNA甲基化与mtDNA调控有关,发生在CpG岛的DNA超甲

基化导致基因沉默;D-loop的去甲基化影响线粒体ND1基因的表达,去甲基化处理后,mtDNA拷贝数增加。D-loop突变可能导致mtDNA复制周期增长,拷贝数减少或线粒体基因表达变化,使得肿瘤组织mtDNA总量下降,但随着癌症的恶化而逐渐升高<sup>[15]</sup>。mtDNA拷贝数影响胃癌的分化及转移,可作为胃癌恶化的预诊手段。

Feng等<sup>[16]</sup>指出,44名结直肠癌患者中肿瘤细胞mtDNA拷贝数的降低多出现在短期患者中,并且在I和II期拷贝数显著增多,III和IV期则不明显,外周血中mtDNA拷贝数升高则与高结直肠癌发病风险显著相关。Mohideen等<sup>[17]</sup>分析了274位结直肠癌病人的mtDNA拷贝数,结论与之前的报道存在较大出入:39.6%的肿瘤细胞拷贝数增加,60.4%减少。在减少的情况下,病变组织mtDNA总量少于未病变组织的2/3,结直肠癌和癌旁细胞mtDNA拷贝数的降低往往预示肿瘤的恶化。肿瘤中拷贝数的下降是数种肿瘤特性造成的结果,如线粒体基因变异、内源氧化应激损伤和核损伤等。关于结直肠癌中mtDNA拷贝数变化的研究成果不尽相同,可能是因为此类肿瘤与拷贝数升高或降低均有关联,呈U形曲线关系,也可能与种族有关。

肝癌患者外周血mtDNA拷贝数显著下降且单个核细胞ROS含量显著高于健康组,而血浆总抗氧化能力显著低于健康组,氧化应激水平偏高,体细胞mtDNA拷贝数普遍下降,线粒体功能异常<sup>[18]</sup>。癌细胞mtDNA拷贝数和线粒体呼吸蛋白均降低,男性或者长期饮酒患者非肿瘤组织细胞mtDNA拷贝数比女性或不饮酒患者低,且mtDNA拷贝数减少与肝癌中的肿瘤大小和肝硬化以及肾癌肿瘤入侵有关<sup>[19]</sup>。所以肝癌外周血单个核细胞mtDNA拷贝数的下降与机体抗氧化保护能力减弱有关,mtDNA受损或表达异常,呼吸代谢受到影响,利于癌细胞糖酵解产能,推动肝癌发展。

胰腺癌患病风险与mtDNA拷贝数呈正相关,病人外周血白细胞mtDNA拷贝数增加,且欧洲患者在HV2和12S RNA区的单一突变是对照组的3倍,非洲患者在ND4和ND5上的突变则是对照组的2~3倍,mt296突变可能会引起mtDNA拷贝数上升,变异的聚集和单一突变的积累增加了患胰腺癌的风险<sup>[20]</sup>。

## 2.4 泌尿生殖系统肿瘤

肾癌患者外周血白细胞mtDNA拷贝数普遍降

低、拷贝数的减少和呼吸作用的降低可以通过增加参与糖酵解的酶及因子来代偿,使肿瘤侵入能力和抗药性增强,肾癌得以恶化发展<sup>[21]</sup>。

前列腺癌患者癌细胞与癌旁组织相比,mtDNA拷贝数降低<sup>[6]</sup>,而外周血细胞mtDNA拷贝数升高,伴随着患前列腺癌风险的升高,高mtDNA拷贝数与Gleason分级的增加即肿瘤恶化有关,可能是肿瘤负荷的反应<sup>[22]</sup>,故拷贝数增加或减少均关系至肿瘤发展。

子宫颈癌细胞mtDNA拷贝数显著升高,恶性肿瘤则高于良性肿瘤<sup>[6]</sup>。D-loop发生多处点突变,mtDNA拷贝数和ROS水平上升与人类乳头瘤病毒的持续易感性有关,促进病情的发展<sup>[23]</sup>。

子宫内癌肿瘤细胞mtDNA拷贝数较邻近健康细胞和正常子宫内细胞显著升高<sup>[6]</sup>,并且当D-loop存在MSI时,mtDNA拷贝数明显增多。而外周血白细胞mtDNA拷贝数降低,子宫内癌发病风险随之升高<sup>[24]</sup>。由此推测,mtDNA拷贝数的不同变化可能与癌细胞产能和呼吸作用的不同要求有关。

女性中卵巢癌发病率仅次于子宫颈癌和子宫内癌。卵巢癌组织mtDNA拷贝数显著升高,低度恶化肿瘤的mtDNA拷贝数至少是高度恶化的两倍,I期也明显高于II期,mtDNA拷贝数升高则肿瘤扩散加快<sup>[25]</sup>。在恶性卵巢癌组织中mtDNA拷贝数、柠檬酸合酶和TFAM水平均高于良性组织,柠檬酸合酶在卵巢癌细胞中高表达,通过呼吸作用影响拷贝数,促进肿瘤发展<sup>[26]</sup>。

## 2.5 骨及软组织肿瘤

骨肉瘤及尤文氏瘤组织mtDNA缺失突变增多,mtDNA拷贝数显著降低,mtDNA拷贝数在统计学意义上和肿瘤转移相关,未转移癌细胞的mtDNA总量是已转移的两倍。同时癌细胞的mtDNA平均总量显著低于正常骨组织,这与D-loop的突变有关,与未突变的细胞相比,mtDNA水平显著下降。D-loop突变在mtDNA变异中起到关键作用,与骨肉瘤及尤文氏肉瘤发展有关<sup>[27-28]</sup>。

## 2.6 淋巴及血液系统肿瘤

非霍奇金淋巴瘤病人白细胞mtDNA拷贝数显著增多,ROS水平上升,患病几率也随之上升,男性中此关联尤为显著<sup>[29]</sup>。在急性和大部分慢性白血病病例中血细胞mtDNA拷贝数显著升高<sup>[10]</sup>。男性,尤其是在男性吸烟者中高mtDNA拷贝数与患慢性白血病风险的升高相关<sup>[29]</sup>。急性白血病患者血细胞中

mtDNA拷贝数是正常的两倍,ROS水平、线粒体数量和线粒体膜电位上升,患急性白血病几率随着拷贝数的增多而上升<sup>[30]</sup>。mtDNA拷贝数可能通过影响氧化应激来促进白细胞突变,增加发病风险。

## 2.7 其他肿瘤

神经胶质瘤细胞mtDNA拷贝数较癌旁神经细胞升高<sup>[6]</sup>。高分期癌细胞mtDNA拷贝数比低分期低,mtDNA拷贝数升高患神经胶质瘤几率同时上升,mtDNA拷贝数变异推动神经胶质瘤癌变<sup>[31]</sup>。

在人类癌症中已经越来越多地观察到mtDNA拷贝数,mtDNA突变和呼吸链活性的变化。在癌细胞中可检测到缺失、点突变、插入、重复和MSI等突变,并且一些mtDNA突变与特异性癌症有关。癌细胞的线粒体缺陷可能导致mtDNA拷贝数的减少。许多实体瘤的mtDNA拷贝数降低往往与OXPHOS蛋白水平降低有关,并且与多种癌症中的临床病理参数和肿瘤侵袭性相关。mtDNA拷贝数的降低,加上OXPHOS复合物的减少,有助于癌细胞的高能需求,其特征为呼吸链受损的同时细胞色素活性的增加,厌氧条件下糖酵解途径产生大量乳酸,产生瓦博格效应<sup>[8]</sup>。恶性肿瘤中线粒体呼吸链功能异常,阻止能量依赖性凋亡并导致大量ROS蓄积,使鸟嘌呤在C8位点羟基化生成高浓度8-氧鸟嘌呤核苷,损伤DNA,从而造成大量mtDNA突变,mtDNA突变又进一步加剧呼吸链的异常,ROS产生增多<sup>[6]</sup>。

mtDNA拷贝数下降可能是癌细胞中多种变异及损伤,如线粒体基因变异、内源氧化应激损伤和核损伤等共同作用的结果。然而,癌细胞的高能代谢需求也导致线粒体数目增加,mtDNA拷贝数在一些癌症外周血细胞中呈上升趋势。故因癌细胞产能和呼吸作用的不同要求,或者氧化应激的影响存在差异,导致不同癌组织及癌旁细胞、血细胞mtDNA拷贝数的变化存在差异。

## 3 心脑血管疾病中mtDNA拷贝数的变异

线粒体功能障碍将直接导致心肌细胞产能下降和死亡增加,从而引起左心室的衰竭,心脏不能正常运转,影响血液循环。与线粒体产能密切相关的mtDNA拷贝数在心脑血管病人体细胞中普遍呈下降趋势。

### 3.1 高原红细胞增多症

高原红细胞增多症是一种低氧习服不良的慢



性高原病, 而线粒体在低氧习服和适应中发挥着重要作用。高原红细胞增多症病例中, mtDNA拷贝数随着血红蛋白浓度的增加而降低, 这与对照组正好相反, mtDNA拷贝数的降低可以作为高原红细胞增多症的分子标记。组织供氧不足引起缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )蛋白水平增加, ROS可通过抑制脯氨酸羟化酶的活性使HIF-1 $\alpha$ 蛋白水平升高, 而ROS主要来自线粒体, 线粒体功能异常在高原红细胞增多症的发病中发挥着重要的作用, 线粒体的功能实现与mtDNA拷贝数密切相关<sup>[32]</sup>。

### 3.2 心肌病

线粒体功能障碍会引起心肌细胞结构、功能、线粒体数量等一系列变化, 如收缩能力降低, 死亡增加, 从而导致心脏开始衰竭。心肌病的形成和受损的线粒体数量、mtDNA拷贝数、mtDNA编码基因的表达有关, 如mtDNA缺失突变增加, 拷贝数下降。扩张型心肌细胞的线粒体密度和mtDNA拷贝数是末期缺血心肌细胞的两倍, mtDNA修复和抗氧化基因在衰竭的心脏中减少, 修复和保护系统存在缺陷, 导致扩张型心肌细胞中mtDNA缺失突变增加4.1倍<sup>[33]</sup>。OPA1基因突变导致抗氧化转录产物缺乏, mtDNA拷贝数减少, ROS增加; PGC-1 $\alpha$ 水平在衰竭的心肌细胞中往往下降, 调节mtDNA拷贝数下降, mtDNA缺失可导致线粒体功能障碍; 同时, 心脏衰竭病人的扩张型心肌细胞和末期缺血心肌细胞OXPHOS复合体II、IV水平降低50%, 呼吸链无法正常运转, 心肌不能保持足够的能量产生并继续引起氧化应激, 氧化应激又可加重mtDNA损伤, 拷贝数变异加剧, 最终引起迟发性心肌病<sup>[34]</sup>。

### 3.3 肾血管性高血压

肾血管性高血压病人的尿样中负责电子传递的细胞色素C氧化酶(cytochrome c oxidase, COX)基因以及编码OXPHOS复合体I的ND1基因拷贝数显著升高, 线粒体产能异常。尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白和肾损伤分子-1即肾损伤标志物同样升高, 并与COX3和ND1水平呈正相关, 肾小球滤过率降低, 表明肾功能受损。经过血管化治疗之后, COX3和ND1拷贝数下降。高血压可激活肾素-血管紧张素系统, 引起氧化应激水平上升, 产生炎症等, 从而可能破坏线粒体内膜的完整性, 释放ROS至细胞质, 线粒体受损, 细胞死亡, 线粒体内容物释放到

细胞外空间, 产生肾细胞损伤的恶性循环, 而线粒体损伤易导致肾功能不全的肾脏疾病的发展<sup>[35]</sup>。因此, 肾血管性高血压病人的尿mtDNA拷贝数升高与肾损伤和功能障碍相关, 表明在高血压中被损伤的肾的线粒体受损。

## 4 神经退行性疾病中mtDNA拷贝数的变异

mtDNA拷贝数异常往往表明线粒体损伤, 伴随着能量代谢紊乱, 引发高度依赖能量的神经细胞功能异常, 导致神经生长因子和营养因子不正常释放, 诱发神经退行性疾病, 所以mtDNA拷贝数检测是一种可行的神经退行性疾病预诊手段。

### 4.1 多发性硬化症

常见中枢神经脱髓鞘疾病多发性硬化症的病人大脑区域中灰质、白质神经元细胞mtDNA拷贝数升高, 其中灰质神经元细胞mtDNA拷贝数明显比其他大脑区域细胞高, mtDNA含量也比年龄相当的健康人群的更高, 这可能是为了补偿损失的皮质神经元而产生的mtDNA或线粒体的高复制率。同时, 慢性活动性斑块细胞中mtDNA拷贝数较健康人群脑区域细胞高, 可能是神经轴突丢失的皮质中mtDNA或线粒体的代偿性复制的结果<sup>[36]</sup>。

### 4.2 帕金森病、阿尔兹海默症与亨廷顿病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)与亨廷顿病(Huntington disease, HD)患者的脑细胞和外周血细胞的mtDNA拷贝数均呈下降趋势。

PD患者外周血和易损的黑质致密部细胞mtDNA拷贝数均减少, 检测到polyA基因突变, 该基因编码参与mtDNA复制和修复的poly的催化部位, 线粒体数量和应激反应受PD病发相关基因的影响。AD病人脑组织中mtDNA缺失突变增加, 海马的椎体神经元细胞的mtDNA拷贝数显著下降<sup>[37]</sup>。PD和AD患者脑组织中控制ND6和ND2转录的mtDNA区域突变上升, mRNA水平下降, mtDNA突变增加, 扰乱 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )代谢并引起mtDNA拷贝数下降。AD与神经元缠结有关, 主要症状包括进行性痴呆、皮质萎缩和淀粉样蛋白斑的形成。淀粉样蛋白斑主要由A $\beta$ 组成。A $\beta$ 可阻遏COX、乙醇脱氢酶和线粒体锰超氧化物歧化酶作用, 增加氧化应激水平, 影响mtDNA拷贝数的变化。线粒体功能障碍正是造成PD和AD的主要原因<sup>[38]</sup>。HD外周

血白细胞mtDNA拷贝数的变化呈双相性, 运动性症状发作之前上升, 之后下降<sup>[39]</sup>。患者外周血白细胞中mtDNA拷贝数显著下降, 突变的亨廷顿蛋白导致白细胞线粒体功能障碍, 亨廷顿病人淋巴细胞mtDNA突变率上升, mtDNA变异引起纹状体和黑质多巴胺能神经元功能障碍, 导致运动障碍和认知衰退等<sup>[37]</sup>。

PD、AD和HD患者均为病发后脑细胞及外周血白细胞中mtDNA突变引起mtDNA拷贝数下降, 线粒体功能障碍, 并扰乱A $\beta$ 代谢或能量代谢, 导致神经元缠结以及海马的椎体神经元细胞、纹状体和黑质多巴胺能神经元细胞等功能异常, 诱发病变。

## 5 精神疾病中mtDNA拷贝数的变异

越来越多的来自基因表达、基因分型和测序的证据表明, 在精神分裂症、躁狂抑郁性精神病和重郁症中存在线粒体功能障碍。精神疾病患者外周血细胞mtDNA的缺失突变的增加导致mtDNA表达量的减少, mtDNA拷贝数普遍下降。mtDNA缺失突变的上升和转录的整体下降可能是精神障碍的易感因素, 但不能排除药物的作用, 如氟哌啶醇等可能导致代谢异常<sup>[51]</sup>。

### 5.1 躁狂抑郁性精神病

躁狂抑郁性精神病I型相比于健康组和II型, 外周血白细胞mtDNA拷贝数明显下降; 锂治疗是平缓情绪剧烈波动和维持情绪稳定的重要手段, 而临床前期诊断发现锂治疗增加mtDNA含量。躁狂抑郁性精神病的病发与线粒体呼吸链活性降低和氧化应激水平的上升有关<sup>[40]</sup>。

### 5.2 重郁症、抑郁症与焦虑症

重郁症患者肌肉中线粒体ATP产率、线粒体酶比率和外周血白细胞中mtDNA拷贝数明显下降, mtDNA总量下降, 而氧化应激水平上升, 氧化损伤增加, 引起线粒体功能障碍, 产能异常, 前额叶皮层、前扣带回和基底神经节的血流量和代谢率降低, 导致神经系统功能障碍<sup>[41]</sup>。

焦虑症及抑郁症患者的血细胞mtDNA拷贝数明显减少, 端粒缩短, 端粒功能障碍引起p53基因表达, 阻碍PGC-1 $\alpha$ 和PGC-1 $\beta$ 调控mtDNA合成, 导致mtDNA拷贝数水平下降。同时ROS水平上升, 氧化应激加剧, 引起mtDNA拷贝数变异, 关系到线粒体功能障碍和细胞衰老<sup>[42]</sup>。

### 5.3 创伤后应激障碍

创伤后应激障碍症(post-traumatic stress disorder,

PTSD)病发与能量代谢受损有关, 可能是氧化应激、炎症和端粒稳态变化的结果。PTSD病人血细胞mtDNA拷贝数减少, 呼吸代谢异常引起产能变化, 且中度PTSD的mtDNA拷贝数水平比轻度和重度均高, 但与对照组差别不大<sup>[43]</sup>。

### 5.4 自闭症

自闭症患者外周血白细胞mtDNA拷贝数呈下降趋势, 自闭症与线粒体DNA耗竭综合征有关, 而线粒体DNA耗竭综合征的特点是线粒体复制减少。多数病人骨骼肌呼吸链有不同程度的受损, 少数病人出现乳酸增多的现象, mtDNA拷贝数的下降往往表明呼吸作用受阻及产能降低, 促进多类精神疾病的发展<sup>[44]</sup>。

精神疾病患者肌肉细胞或血细胞中mtDNA拷贝数多为下降, 产能普遍降低, 影响能量代谢, 脑组织等代谢率降低, 导致神经系统功能障碍。也可能是服用抗精神病药物, 如接受锂治疗而导致内分泌变化, 氧化应激水平改变, 引起mtDNA变异。

## 6 其他疾病中mtDNA拷贝数的变异

因线粒体呼吸链关乎整个机体的能量供应, 一旦线粒体功能障碍, 会引起级联反应导致各种疾病, 甚至和治疗手段后的创伤恢复有关。例如, 腹膜透析后, 病人中mtDNA拷贝数较高者患恶性肿瘤的几率明显低于拷贝数较低者, 低拷贝数还与炎症、营养不良显著相关, 拷贝数高者比拷贝数低者更易恶性转化<sup>[52]</sup>。

### 6.1 多囊卵巢综合征与男性不育

对比多囊卵巢综合征患者与健康人群的颗粒细胞mtDNA, 前者拷贝数减少, 拷贝数与胚胎的质量相关<sup>[45]</sup>。患者外周血白细胞mtDNA拷贝数与胰岛素抗性、腰围和甘油三酯水平呈负相关, 与性激素结合球蛋白水平呈正相关<sup>[46]</sup>。故mtDNA拷贝数的下降与胰岛素抗性或其他代谢因子的调控有关。

氧化应激可使精子运动能力、生存率、低渗肿胀率降低和DNA损伤, 导致不育。男性不育患者精子细胞mtDNA拷贝数显著下降<sup>[1]</sup>, 与氧化应激导致产能失调有关。

### 6.2 代谢综合征

代谢综合征患者白细胞mtDNA拷贝数的减少和血浆高密度脂蛋白的降低、甘油三酯的升高、胰岛素抵抗指数的升高以及高血压有关。伴随着代谢综合征病情的加重, mtDNA拷贝数下降<sup>[47]</sup>, 那么白



细胞mtDNA拷贝数的变化可作为表征线粒体能量代谢变化的代谢综合征生物标志物。

### 6.3 骨质疏松

绝经后妇女外周血mtDNA拷贝数下降与股骨、颈椎密度降低有统计学意义,但与椎骨体密度没有关联,可能是因为股骨和椎骨体受到的影响不一样;雌激素增强抗氧化作用并降低氧化应激水平,妇女绝经后分泌的雌激素水平下降,抗氧化能力减弱<sup>[48]</sup>。故低mtDNA拷贝数通过影响氧化应激和代谢进程,促进代谢综合征和骨质疏松发展。

### 6.4 糖尿病

在肥胖症和2型糖尿病患者中,骨骼肌线粒体融合蛋白2表达减少,导致mtDNA缺失,mtDNA拷贝数与糖尿病患者体内的脂肪氧化速率、胰岛素敏感性及胰岛素分泌呈正相关,在糖尿病早期视网膜病变时,mtDNA拷贝数增多,初期线粒体损伤防御机制活跃;随着病程进展,mtDNA修复和复制机制不堪重负开始崩解,拷贝数逐渐减少<sup>[6]</sup>。敲除在胰岛素分泌过程中限制线粒体功能的胰腺β细胞的核编码基因后,mtDNA拷贝数下降,ROS水平下降,mtDNA拷贝数因双脱氧核苷酸类似物阻遏mtDNA聚合酶作用而减少<sup>[49]</sup>。故mtDNA拷贝数和氧化应激、代谢关联从而影响糖尿病发展。

### 6.5 脑肝肾综合征

脑肝肾综合征由确保过氧化酶体正常组装和功能的PEX基因多发突变而引起,患者诱导性多能干细胞中mtDNA拷贝数明显增多,过氧化物酶体活性异常导致无法正常组装,氧化应激失衡,mtDNA拷贝数变异,代谢紊乱<sup>[50]</sup>。

## 7 结语与展望

随着mtDNA拷贝数变异研究的深入,越来越多的疾病发病机制被发现与mtDNA拷贝数有关。mtDNA拷贝数不仅受到氧化应激的作用,还受到环境和遗传因素的影响。由于mtDNA、线粒体功能和ROS三者之间互相影响,从各类疾病中mtDNA拷贝数的变化及病因中可以看出,mtDNA拷贝数变异主要与线粒体基因突变及功能的代偿有关,如高能代谢需求和mtDNA拷贝数的增加有关,直接影响线粒体功能,造成氧化应激水平上升,损伤基因,干扰蛋白质表达。mtDNA拷贝数的变异往往伴随着发病风险的增加。例如,神经退行性疾病中PD、AD

和HD患者外周血及脑组织细胞中mtDNA突变增加,mtDNA拷贝数呈普遍下降趋势,致使黑质多巴胺能神经元或海马椎体神经元功能异常,导致疾病发生,mtDNA拷贝数可作为重要生物标志物运用于疾病的预测和诊断中。

病变细胞对代谢的不同要求或mtDNA的不同突变,导致疾病发展中mtDNA拷贝数的变化存在差异。然而不同因素对mtDNA拷贝数的具体调控机制还不甚清楚,需要进一步的研究。不仅如此,在同一种疾病的不同阶段和患者的不同体细胞中mtDNA拷贝数的变异情况也存在差异,不可同一而论,有待深入探索。如何基于mtDNA拷贝数的变化对疾病的产生和发展作出预测,从而及时治疗将成为今后的主要研究方向。

### 参考文献 (References)

- 1 张素素, 孙嘉. 线粒体DNA拷贝数的研究新进展. 医学综述 (Zhang Susu, Sun Jia. Advances in research on mitochondrial DNA copy number. Medical Recapitulate) 2012; 20(24): 4417-9.
- 2 Takeda D, Hasegawa T, Ueha T, Sakakibara A, Kawamoto T, Minamikawa T, *et al.* Decreased mitochondrial copy numbers in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016; 38(8): 1170-5.
- 3 Chattopadhyay E, De Sarkar N, Singh R, Ray A, Roy R, Paul RR, *et al.* Genome-wide mitochondrial DNA sequence variations and lower expression of OXPHOS genes predict mitochondrial dysfunction in oral cancer tissue. *Tumour Biol* 2016; 37(9): 11861-71.
- 4 徐洪波, 黄志刚, 高晗, 陈晓红, 范尔钟, 李颖. 喉癌线粒体DNA拷贝数的临床意义. 中国耳鼻咽喉头颈外科(Xu Hongbo, Huang Zhigang, Gao Han, Chen Xiaohong, Fan Erzhong, Li Ying. Clinical significance of increase in mitochondrial DNA copy number in laryngeal squamous cell carcinoma. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*) 2005; 13(4): 219-22.
- 5 Guo W, Yang D, Xu H, Zhang Y, Huang J, Yang Z, *et al.* Mutations in the D-loop region and increased copy number of mitochondrial DNA in human laryngeal squamous cell carcinoma. *Mol Biol Rep* 2013; 40(1): 13-20.
- 6 王鹏, 焦健华, 李德洋, 黄启超, 邢金良. 线粒体DNA变异与恶性肿瘤发生及进展关系. 中国细胞生物学学报(Wang Peng, Jiao Jianhua, Li Deyang, Huang Qichao, Xing Jinliang. Somatic variations of mitochondrial DNA in carcinogenesis and tumor progression. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2013; 35(11): 1643-9.
- 7 Rogounovitch TI, Saenko VA, Shimizu-Yoshida Y, Abrosimov AY, Lushnikov EF, *et al.* Large deletions in mitochondrial DNA in radiation-associated human thyroid tumors. *Cancer Res* 2002; 62(23): 7031-41.
- 8 Dai JG, Zhang ZY, Liu QX, Min JX. Mitochondrial genome microsatellite instability and copy number alteration in lung carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(4): 2393-9.
- 9 Choi SJ, Kang HY, Lee J, Bhak JH, Sohn I, *et al.* Mutational

- hotspots in the mitochondrial genome of lung cancer. *Biochem Biophys Res Comm* 2011; 407(1): 7-23.
- 10 Liu ZW, Zhao ZH, Zhao QM, Li SL, Gao DL, Pang X, *et al.* Change and significance of mitochondrial DNA copy number in esophageal squamous cell carcinoma. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 2007; 4(1): 29-32.
- 11 Lin CS, Lee HT, Lee SY, Shen YA, Wang LS, Chen YJ, *et al.* High mitochondrial DNA copy number and bioenergetic function are associated with tumor invasion of esophageal squamous cell carcinoma cell lines. *Int J Mol Sci* 2012; 13(9): 11228-46.
- 12 Shen J, Platek M, Mahasneh A, Ambrosone CB, Zhao H. Mitochondrial copy number and risk of breast cancer: a pilot study. *Mitochondrion* 2010; 10(1): 62-8.
- 13 Ma Y, Zhou YL, Shi YR, Ning LS, Yang Y, Wei XY, *et al.* Reduced mitochondrial DNA copy number is correlated with tumor progression and prognosis in Chinese breast cancer patients. *IUBMB Life* 2007; 59(7): 450-7.
- 14 竹锡锋, 黄河, 胡剑平, 蒋晓, 毛岸荣. 线粒体DNA拷贝数在胃癌术后复发病例中变化的意义. *临床军医杂志*(Zhu Xifeng, Huang He, Hu Jianping, Jinag Xiao, Mao Anrong. Significance of mitochondrial DNA copy number in postoperative recurrence of gastric cancer. *Clinical Journal of Medical Officer*) 2015; 43(4): 345-7.
- 15 Zhang G, Qu Y, Dang SW, Yang Q, Shi BY, Hou P. Variable copy number of mitochondrial DNA in advanced gastric cancer patients. *Diagn Pathol* 2013; doi: 10.1186/1746-1596-8-173.
- 16 Feng S, Xiong L, Ji Z, Cheng W, Yang H. Correlation between increased copy number of mitochondrial DNA and clinicopathological stage in colorectal cancer. *Oncol Lett* 2011; 2(5): 899-903.
- 17 Mohideen AM, Dicks E, Parfrey P, Green R, Savas S. Mitochondrial DNA polymorphisms, its copy number change and outcome in colorectal cancer. *BMC Res Notes* 2015; 8: 272.
- 18 高园, 聂鸿靖, 杨栋, 丁诚实, 金敏, 谌志强, 等. 肝癌患者单个核细胞线粒体DNA拷贝数与抗氧化能力的变化. *中国应用生理学杂志*(Gao Yuan, Nie Hongjing, Yang Dong, Ding Chengshi, Jin Min, Shen Zhiqia, *et al.* Changes of the mitochondrial DNA copy number and the antioxidants system in the PBMC of hepatocellular carcinoma. *Chinese Journal of Apply Physiology*) 2016; 32(1): 1-5.
- 19 Yin PH, Lee HC, Chau GY, Wu YT, Li SH, Lui WY, *et al.* Alteration of the copy number and deletion of mitochondrial DNA in human hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2004; 90(12): 2390-6.
- 20 Lam ET, Bracci PM, Holly EA, Chu C, Poon A, Wan E, *et al.* Mitochondrial DNA sequence variation and risk of pancreatic cancer. *Cancer Res* 2012; 72(3): 686-95.
- 21 Lin CS, Lee HT, Lee MH, Pan SC, Ke CY, Chiu AW, *et al.* Role of mitochondrial DNA copy number alteration in human renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2016; doi: 10.3390/ijms17060814.
- 22 Zhou WM, Zhu M, Gui M, Huang LH, Long Z, Wang L, *et al.* Peripheral blood mitochondrial DNA copy number is associated with prostate cancer risk and tumor burden. *PLoS One* 2014; 9(10): e109470.
- 23 Warowicka A, Kwasniewska A, Gozdzicka-Jozefiak A. Alterations in mtDNA: a qualitative and quantitative study associated with cervical cancer development. *Gynecol Oncol* 2013; 129(1): 193-8.
- 24 Wang Y, Tsang PC, Xue WC, Cheung AN, Liu VW, Ngan HY. Elevated copy number and extensive microsatellite instability in mitochondrial genome of human endometrial adenocarcinoma. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2005; 46: 3523.
- 25 Wang Y, Liu VW, Xue WC, Cheung AN, Ngan HY. Association of decreased mitochondrial DNA content with ovarian cancer progression. *Br J Cancer* 2006; 95(8): 1087-91.
- 26 陈立兰, 狄文. 柠檬酸合成酶对卵巢癌细胞线粒体DNA相对拷贝数的影响. *现代妇产科进展*(Chen Lilan, Di Wen. Citrate synthase affects mitochondrial DNA relative copy number in ovarian carcinoma. *Progress of Obstetrics and Gynecology*) 2014; 23(4): 278-82.
- 27 Yu M, Wan Y, Zou Q. Reduced mitochondrial DNA copy number in Chinese patients with osteosarcoma. *Transl Res* 2013; 161(3): 165-71.
- 28 Yu M, Wan Y, Zou Q. Decreased copy number of mitochondrial DNA in Ewing's sarcoma. *Clin Chim Acta* 2010; 411(9/10): 679-83.
- 29 Kim C, Bassig BA, Seow WJ, Hu W, Purdue MP, Huang WY, *et al.* Mitochondrial DNA copy number and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma risk in two prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(1): 148-53.
- 30 Kang MG, Kim YN, Lee JH, Szardenings M, Baek HJ, Kook H, *et al.* Clinicopathological implications of mitochondrial genome alterations in pediatric acute myeloid leukemia. *Ann Lab Med* 2016; 36(2): 101-10.
- 31 Shen J, Song R, Lu Z, Zhao H. Mitochondrial DNA copy number in whole blood and glioma risk: A case control study. *Mol Carcinog* 2016; 55(12): 2089-94.
- 32 罗勇军, 刘福玉, 陈丽, 后显华, 周其全, 蒋春华, 等. 血细胞线粒体DNA拷贝数变化与高原红细胞增多症易感性的关联研究. *国际检验医学杂志*(Luo Yongjun, Liu Fuyu, Chen Li, Hou Xianhua, Zhou Qiquan, Jiang Chunhua, *et al.* The association between mitochondrial DNA copy number variation and high altitude polycythemia. *International Journal of Laboratory Medicine*) 2011; 32(11): 1176-7.
- 33 Ahuja P, Wanagat J, Wang Z, Wang Y, Liem DA, Ping P, *et al.* Divergent mitochondrial biogenesis responses in human cardiomyopathy. *Circulation* 2013; 127(19): 1957-67.
- 34 Chen L, Liu T, Tran A, Lu X, Tomilov AA, Davies V, *et al.* OPA1 mutation and late-onset cardiomyopathy: mitochondrial dysfunction and mtDNA instability. *J Am Heart Assoc* 2012; 1(5): 1-14.
- 35 Eirin A, Saad A, Tang H, Herrmann SM, Woollard JR, Lerman A, *et al.* Urinary mitochondrial DNA copy number identifies chronic renal injury in hypertensive patients. *Hypertension* 2016; 68(2): 401-10.
- 36 Blokhin A, Vyshkina T, Komoly S, Kalman B. Variations in mitochondrial DNA copy numbers in MS brains. *J Mol Neurosci* 2008; 35(3): 283-7.
- 37 Pyle A, Anurgha H, Kurzawa-Akanbi M, Yarnall A, Burn D, Hudson G. Reduced mitochondrial DNA copy number is a biomarker of Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2016; doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.033.
- 38 Coskun P, Wyrembak J, Schriener SE, Chen HW, Marciniack C, Laferla F, *et al.* A mitochondrial etiology of Alzheimer and

- Parkinson disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820(5): 553-64.
- 39 Petersen MH, Budtz-Jorgensen E, Sorensen SA, Nielsen JE, HjerimiND LE, Vinther-Jensen T, *et al.* Reduction in mitochondrial DNA copy number in peripheral leukocytes after onset of Huntington's disease. *Mitochondrion* 2014; 17: 14-21.
- 40 de Sousa RT, Uno M, Zanetti MV, Shinjo SM, Busatto GF, Gattaz WF, *et al.* Leukocyte mitochondrial DNA copy number in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 48: 32-5.
- 41 Chang CC, Jou SH, Lin TT, Lai TJ, Liu CS. Mitochondria DNA change and oxidative damage in clinically stable patients with major depressive disorder. *PLoS One* 2015; 10(5): e0125855.
- 42 Tyrka AR, Parade SH, Price LH, Kao HT, Porton B, Philip NS, *et al.* Alterations of mitochondrial DNA copy number and telomere length with early adversity and psychopathology. *Biol Psychiatry* 2016; 79(2): 78-86.
- 43 Bersani FS, Morley C, LiNDqvist D, Epel ES, Picard M, Yehuda R, *et al.* Mitochondrial DNA copy number is reduced in male combat veterans with PTSD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 64: 10-7.
- 44 Pons R, Andreu AL, Checcarelli N, Vila MR, Engelstad K, Sue CM, *et al.* Mitochondrial DNA abnormalities and autistic spectrum disorders. *J Pediatrics* 2004; 144(1): 81-5.
- 45 Lin HH, Hsieh RH, Wang JW, Chen CH, Chen YF, Tzeng CR. Decreased mtdna copy number and glutathione peroxidase in granulosa cells of polycystic ovary syndrome women. *Fertility and Sterility* 2014; 102(3): 378.
- 46 Lee SH, Chung DJ, Lee HS, Kim TJ, Kim MH, Jeong HJ, *et al.* Mitochondrial DNA copy number in peripheral blood in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011; 60(12): 1677-82.
- 47 Huang CH, Su SL, Hsieh MC, Cheng WL, Chang CC, Wu HL, *et al.* Depleted leukocyte mitochondrial DNA copy number in metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18(10): 867-73.
- 48 Kim JH, Lee DC. Mitochondrial DNA copy number in peripheral blood is associated with femoral neck bone mineral density in postmenopausal women. *J Rheumatol* 2012; 39(7): 1465-72.
- 49 Maassen JA, T Hart LM, Van Essen E, Heine RJ, Nijpels G, Jahangir Tafrechi RS, *et al.* Mitochondrial diabetes molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes* 2004 53 Suppl 1: 103-09.
- 50 Wang XM, Yik WY, Zhang P, Lu W, Huang N, Kim BR, *et al.* Induced pluripotent stem cell models of Zellweger spectrum disorder show impaired peroxisome assembly and cell type-specific lipid abnormalities. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6: 158.
- 51 Shao L, Martin MV, Watson SJ, Schatzberg A, Akil H, Myers RM, *et al.* Mitochondrial involvement in psychiatric disorders. *Ann Med* 2008; 40(4): 281-95.
- 52 Yoon CY, Park JT, Kee YK, Han SG, Han IM, Kwon YE, *et al.* Low mitochondrial DNA copy number is associated with adverse clinical outcomes in peritoneal dialysis patients. *Medicine* 2016; 95(7): 1-8.