

• 基础医学 •

文章编号: 1002-0217(2015)04-0317-05

成都市郫县汉族女性 MTHFR、MTRR 基因多态性分布研究

贾小平¹, 鲁衍强², 马少杰², 方志丹¹, 周仿¹, 杨琦³

(1. 郫县妇幼保健院, 四川 郫县 677730; 2. 上海靶向分子医学研究所, 上海 200433; 3. 中国疾病预防控制中心 妇幼保健中心, 北京 100101)

【摘要】目的: 探讨成都市郫县汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR) C677T 位点、A1298C 位点及甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR) A66G 位点基因多态性的分布特征。方法: 以郫县汉族女性为研究对象, 提取 4865 例汉族女性的口腔黏膜上皮细胞的基因组 DNA 检测 MTHFR 和 MTRR 基因多态性。统计分析本地区基因多态性的分布特征, 并与已报道的其他地区进行比较。结果: 郫县汉族女性的 MTHFR 677TT 纯合子基因型频率为 15.1%, MTHFR 1298CC 纯合子基因型频率为 4.4%, MTRR 66GG 纯合子基因型频率为 6.6%。MTHFR 基因多态性位点与已报道的淄博、郑州、镇江、惠州及琼海的数据相比差异显著($P < 0.05$), MTRR 基因多态性位点与惠州、琼海差异显著($P < 0.05$)。与已报道的武汉数据进行比较, 仅 MTHFR C667T 等位基因频率差异显著($P < 0.05$)。与已报道的德阳数据比较, MTHFR C667T 基因型、等位基因频率均无显著差异($P > 0.05$), MTHFR A1298C、MTRR A66G 的基因型、等位基因频率均差异显著($P < 0.05$)。结论: 郫县汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性具有不同于其他地区的分布特征。

【关键词】亚甲基四氢叶酸还原酶; 甲硫氨酸合成酶还原酶; 单核苷酸多态性**【中图分类号】**R 394 **【文献标识码】**A**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2015.04.004

Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase in Han ethnic women in Pixian county of Chengdu city

JIA Xiaoping, LU Yanqiang, MA Shaojie, FANG Zhidan, ZHOU Fang, YANG Qi

Pixian County Maternal and Child Health Hospital, Pixian 677730, China

【Abstract】Objective: To explore the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T, A1298C and 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase (MTRR) A66G gene polymorphism among the Han ethnic women living in Pixian county in Chengdu city. **Methods:** A total of 4865 Han ethnic women were recruited and their oral epithelial cells were collected to extract genome DNA in order to detect gene polymorphisms of MTHFR and MTRR using fluorescence quantitative PCR. Then the findings were compared with those reported in other cities in China. **Results:** Among the Han ethnic gestational age women in Pixian county, the frequency of MTHFR 677TT and 1298CC genotype was 15.1% and 4.4%, respectively, and genotype frequency for MTRR 66GG was 6.6%. Both MTHFR and MTRR genotype frequency in the Han ethnic women in Pixian county were significantly different from that defined in women living in Zibo, Zhengzhou, Zhenjiang, Huizhou and Qionghai areas, and those from Huizhou and Qionghai areas ($P < 0.05$). Although the allele frequency for MTHFR C667T was significantly different from that described in the women living Wuhan areas ($P < 0.05$), yet it remained similar to the frequency detected in females in Deyang areas ($P > 0.05$), and the difference was significant regarding the MTHFR A1298C and MTRR A66G ($P < 0.05$). **Conclusion:** The Han ethnic women living in Pixian county have unique alleles at MTHFR and MTRR polymorphism from females in other regions of China.

【Key words】 methylenetetrahydrofolate reductase; methionine synthase reductase; single nucleotide polymorphisms

我国是出生缺陷高发国家, 据《国家人口发展战略研究报告》, 全国每年出生缺陷人口约占总数的 4% ~ 6%^[1]。亚甲基四氢叶酸还原酶(5,10-

methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 和甲硫氨酸合成酶还原酶(5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase, MTRR) 是叶酸代

基金项目: 中国疾病预防控制中心妇幼保健中心妇幼保健分子遗传医学研究专项计划(FY-ZX-ZD-0053)

收稿日期: 2014-09-15

作者简介: 贾小平(1966-), 男, 副主任医师, (电话) 18930338985, (电子信箱) jiaxiaoping01@126.com.

谢和 Hcy 代谢过程中的关键酶,其基因多态性影响着所编码的酶的活性^[2]、血清和红细胞叶酸浓度^[3]以及血浆 Hcy 浓度^[4],从而导致神经管畸形^[5]、先天性心脏病^[6]、唐氏综合征等多种出生缺陷的发生率增加,同时也与妊娠高血压^[7]、复发性流产^[8-9]等孕期疾病密切相关。已有的相关报道表明,MTHFR C677T 和 A1298C、MTRR A66G 等基因多态性分布特征会因研究对象的种族和所处地域不同而有所差异,目前成都地区的相关基因多态性特征的研究报道尚未见到。本研究通过对成都市郫县汉族女性的 MTHFR 和 MTRR 分子流行病学进行研究,旨在阐明相关遗传标记在郫县汉族女性中的分布特征,为深入的出生缺陷病因学研究和临床干预研究提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究对象为 2009 年 11 月~2014 年 4 月在四川省成都市郫县妇幼保健院进行孕前或孕期检查的汉族女性,纳入标准为同意进行口腔黏膜细胞采样并进行遗传检验的人群,排除籍贯非本市者,排除 DNA 抽提不符合要求者,共获取有效样本 4865 例,平均年龄(25.40 ± 4.27)岁。本研究获得中国疾病预防控制中心妇幼保健中心医学研究伦理委员会批准。所有研究对象均被明确告知研究内容,签署《知情同意书》。

1.2 实验方法

1.2.1 样本采集与基因组 DNA 提取 采集受检者的口腔黏膜上皮细胞,利用硅胶吸附方法抽提样本的 DNA。

1.2.2 基因型检测 采用 Taqman-MGB 技术,检测 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 的基因多态性。每个反应体系 10 μL: 1 μL DNA 模板(20 ng/μL) 5 μL Taqman Universal Master Mix 0.5 μL Taqman-MGB 探针 3.5 μL 去离子水。反应条件:95℃ 预变性 10 min,92℃ 变性 15 s,60℃ 延伸 1 min,20 个循环;89℃ 变性 15 s,60℃ 延伸 90 s,30 个循环(相关仪器、试剂购自美国 ABI 公司)。反应完成后,在 ABI 7900 型荧光定量 PCR 仪上读取样品孔中的终点荧光,利用分析软件 SDS 2.3 确定各个样本的基因分型结果。

1.3 数据统计分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,应用 HaploView4.2 软件进行 SNPs 的 Hardy-Weinberg 平衡、LD 水平和单倍型结构分析。

计数资料采用率表示,对基因型及等位基因频率进行 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡分析 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 基因的多态性,检验结果符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡,说明样本具有本区域群体代表性。

2.2 MTHFR、MTRR 基因型和等位基因的频率在不同地区汉族女性中的比较

2.2.1 郫县汉族女性 MTHFR、MTRR 基因型的分布 如表 1 所示,郫县汉族女性 MTHFR C677T 基因型的构成与淄博、郑州、镇江、惠州、琼海数据相比有统计学意义($P < 0.01$),纯合子基因型 TT 的频率显著低于淄博、郑州、镇江,高于惠州和琼海,但与德阳、武汉相比无显著差异($P > 0.05$)。郫县汉族女性 MTHFR A1298C 基因型构成与德阳、淄博、郑州、镇江、惠州、琼海数据的差异均有统计学意义($P < 0.05$),纯合子基因型 CC 的频率显著低于德阳、惠州和琼海,高于淄博、郑州和镇江。郫县汉族女性 MTRR A66G 的基因型构成与淄博、郑州、镇江、惠州的差异均没有统计学意义($P > 0.05$);与德阳和海南的差异有统计学意义($P < 0.01$),纯合子基因型 GG 的频率(6.6%)显著低于这些地区。在基因型构成方面均与武汉数据无统计学差异($P > 0.05$)。

2.2.2 郫县汉族女性 MTHFR、MTRR 等位基因频率分布 如表 2 所示,郫县汉族女性的 MTHFR 677T 等位基因频率显著低于淄博、郑州、镇江和武汉($P < 0.05$),高于惠州和琼海($P < 0.01$),与德阳无显著性差异($P > 0.05$)。MTHFR 1298C 等位基因频率显著低于德阳、惠州和琼海($P < 0.05$),高于淄博、郑州和镇江($P < 0.05$),与武汉无显著性差异($P > 0.05$)。MTRR 66G 等位基因频率显著低于德阳、惠州和琼海($P < 0.05$),但与其他地区的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 MTHFR C677T 和 A1298C 两位点的连锁情况及单倍型分析 MTHFR C677T 和 A1298C 两位点的组合情况见表 3。单倍型分析表明,存在 4 种组合:CA(42.2%)、TA(37.5%)、CC(19.7%)、TC(0.7%)。两位点间的强连锁不平衡现象($D' = 0.91$),与贵州布依族和苗族人群的报道类似^[10]。

表 1 郟县汉族女性 MTHFR、MTRR 基因型频数和频率分布与其他地区的比较 [n(%)]

地区	MTHFR C677T			χ^2	P	MTHFR A1298C			χ^2	P	MTRR A66G			χ^2	P
	CC	CT	TT			AA	AC	CC			AA	AG	GG		
郟县 (本研究)	1887 (38.8)	2243 (46.1)	735 (15.1)			3096 (63.6)	1555 (32.0)	214 (4.4)			2748 (56.5)	1795 (36.9)	322 (6.6)		
德阳 ^[11]	1047 (40.69)	1171 (45.51)	355 (13.80)	3.65	>0.05	1612 (62.65)	800 (31.09)	161 (6.26)	12.19	<0.05	1385 (53.83)	977 (37.97)	211 (8.20)	8.54	<0.05
淄博 ^[12]	130 (12.49)	457 (43.90)	454 (43.61)	520.65	<0.05	822 (78.96)	204 (19.60)	15 (1.44)	93.73	<0.05	610 (58.60)	381 (36.60)	50 (4.80)	5.18	>0.05
郑州 ^[13]	46 (17.83)	123 (47.67)	89 (34.50)	328.82	<0.05	188 (72.87)	63 (24.42)	7 (2.71)	36.79	<0.05	146 (56.59)	96 (37.21)	16 (6.20)	0.21	>0.05
镇江 ^[14]	877 (30.40)	1378 (47.76)	630 (21.84)	83.36	<0.05	1993 (69.08)	791 (27.42)	101 (3.50)	24.12	<0.05	1642 (56.92)	1071 (37.12)	172 (5.96)	1.31	>0.05
武汉 ^[15]	1069 (36.87)	1367 (47.15)	463 (15.97)	3.05	>0.05	1901 (65.57)	866 (29.87)	132 (4.55)	3.70	>0.05	1650 (56.92)	1071 (36.94)	178 (6.14)	0.71	>0.05
惠州 ^[16]	186 (51.8)	134 (37.3)	39 (10.9)	136.05	<0.05	221 (61.6)	112 (31.2)	26 (7.2)	452.33	<0.05	196 (54.6)	143 (39.8)	20 (5.6)	1.55	>0.05
琼海 ^[17]	756 (61.92)	390 (31.94)	75 (6.14)	224.44	<0.05	699 (57.25)	435 (35.63)	87 (7.13)	25.07	<0.05	580 (47.50)	528 (43.24)	113 (9.25)	34.19	<0.05

注: χ^2 和 P 值以郟县结果为参照进行两两比较 P < 0.05 表示差异显著

表 2 郟县汉族女性 MTHFR、MTRR 等位基因频率分布与其他地区的比较 [n(%)]

地区	MTHFR C677T		χ^2	P	MTHFR A1298C		χ^2	P	MTRR A66G		χ^2	P
	C	T			A	C			A	G		
郟县 (本研究)	6017 (61.8)	3713 (38.2)			7747 (79.6)	1983 (20.4)			7291 (74.9)	2439 (25.1)		
德阳	3265 (63.45)	1881 (36.55)	3.71	>0.05	4024 (78.20)	1122 (21.00)	4.13	<0.05	3747 (72.81)	1399 (27.19)	7.90	<0.05
淄博	717 (34.44)	1365 (52.65)	525.42	<0.05	1848 (88.76)	234 (11.24)	93.99	<0.05	1601 (76.90)	481 (23.10)	3.55	>0.05
郑州	215 (41.67)	301 (58.33)	328.36	<0.05	439 (85.08)	77 (14.92)	37.13	<0.05	388 (75.19)	128 (24.81)	0.20	>0.05
镇江	3132 (54.28)	2638 (45.05)	85.57	<0.05	4777 (82.79)	993 (17.21)	23.47	<0.05	4355 (75.48)	1415 (24.52)	0.57	>0.05
武汉	3505 (60.45)	2293 (39.52)	2.95	>0.05	4668 (80.51)	1130 (19.49)	1.80	>0.05	4371 (75.39)	1427 (24.61)	0.40	>0.05
惠州	506 (70.5)	212 (29.5)	141.73	<0.05	554 (77.2)	164 (22.8)	599.84	<0.05	535 (74.5)	183 (25.5)	0.06	>0.05
琼海	1902 (77.89)	540 (20.45)	221.14	<0.05	1833 (75.06)	609 (24.94)	24.2	<0.05	1688 (69.12)	754 (30.88)	34.05	<0.05

注: χ^2 和 P 值以郟县结果为参照进行两两比较 P < 0.05 表示差异显著

表3 MTHFR C677T 和 A1298C 连锁型分布 [n (%)]

CC/AA	CC/AC	CC/CC	CT/AA	CT/AC	CT/CC	TT/AA	TT/AC	TT/CC
861(17.7)	832(17.1)	194(4.0)	1521(31.3)	707(14.5)	15(0.3)	714(14.7)	16(0.3)	5(0.1)

3 讨论

根据 2001 ~ 2010 年郟县各产科医院的新生儿监测数据,出生缺陷的发生率总体呈逐年上升趋势^[18]。为了孕妇健康及降低出生缺陷,叶酸的有效利用对于孕龄妇女作为这个特殊群体尤为重要。而叶酸在人体内的有效利用不仅与营养素的摄入量有关,还与遗传因素密切相关。其中 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 三个基因多态性与叶酸代谢、同型半胱氨酸代谢关系明确,是近年来国内外研究的热点。

MTHFR 基因的 C677T、A1298C 位点的基因型发生突变,会导致 MTHFR 酶活性及热稳定性下降^[19],TT 基因型对应的酶活性会下降到正常的 22%。MTHFR 基因的 677CT 位点和 1298AC 位点存在协同作用,会导致对应的酶的活性下降到正常的 36%^[20]。MTRR 66AA 基因型与 66GG 基因型相比,个体发生神经管畸形风险将增加 2.6 倍 (OR = 2.6, 95% CI = 1.3 ~ 5.3)^[21]。这三个基因位点的突变均为错义突变。

劳海红等^[22]的研究表明,MTHFR 和 MTRR 的基因多态性分布在海南地区的汉族和黎族孕龄女性间存在差异。本文研究了郟县地区汉族女性 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 基因多态性的地域分布情况,与已报道地区的相关数据进行了比较,获得郟县地区叶酸代谢相关基因多态性分布特征。以上各地区研究均以中国疾控中心妇幼保健中心组织的妇幼分子遗传医学检验项目 (genetic testing project, GTP) 为基础,统一的医学检验可排除实验方法的差异。研究表明,MTHFR 677TT 基因型在淄博、郑州、镇江、郟县、惠州和琼海的频率分别为 43.61%、34.50%、21.84%、15.10%、10.90%、6.14%,由北到南基本呈现递减趋势;MTHFR 1298CC 基因型在上述地区则依次为 1.44%、2.71%、3.50%、4.40%、7.20%、7.13%,由北到南呈现递增的趋势。MTHFR 两个 SNP 位点纯合突变型在地域上的分布趋势不同,提示了在不同地域引发叶酸缺乏的遗传因素比重不同。在叶酸代谢障碍风险分析中,高度风险也呈现出北高南低的趋势。这种地域的差异与我国神经管畸形发病率北高南低的现象相吻合。与 MTHFR、MTRR 基因多态性(遗传因素)的作用有关,可能饮食的地域差异也会对

叶酸摄入有影响。出生缺陷与遗传因素、环境因素及营养因素等综合作用的关系,还需要进一步探讨。

由于 MTHFR 和 MTRR 的基因多态性存在显著的地域差异性,因此在制定人群健康干预方案时应该综合考虑当地人群的遗传因素、环境因素等情况,要有地域针对性,不能完全使用统一模式。通过 MTHFR 和 MTRR 的分子流行病学调查,了解不同地区、不同民族人群的遗传特征,将为出生缺陷病因学研究和临床干预研究的深入开展,以及进一步完善《增补叶酸预防神经管缺陷项目管理方案》提供科学依据。

【参考文献】

- [1] 修霞,郎翠红,牟莹莹. 叶酸代谢障碍对孕妇及胎儿的不良影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(1): 3-23.
- [2] Eskes TK. Open or closed? A world of difference: a history of homocysteine research[J]. Nutr Rev, 1998, 56: 236-244.
- [3] Nishio K, Goto Y, Kan do T et al. Serum folate and methyleuetetra-hydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphisnl adjusted for folate intake[J]. J Epidemiol, 2008, 18: 125-131.
- [4] Ilhan N, Kucukusu M, Kaman D et al. The 677 C/T MTHFR polymorphism is associated with essential hypertension, coronary artery disease, and higher homocysteine levels. [J]. Arch Med Res, 2008, 39(1): 125-130.
- [5] 保睿,吴建新. 人类神经管缺陷分子遗传学研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(5): 1-4.
- [6] 石建,李芬. 同型半胱氨酸、亚甲基四氢叶酸还原酶及叶酸与先天性心脏病的关系[J]. 中国全科医学, 2005, 8(18): 1551-1553.
- [7] 左金玲,易建平,陈宝丽. 妊娠高血压综合征基因遗传学研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(24): 3822-3824.
- [8] 尹璐,吕永刚. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与自然流产的相关性分析[J]. 吉林医学, 2012, 33(21): 4520-4521.
- [9] 宋绿茵,戚潜辉,余达贤,等. 同型半胱氨酸代谢相关酶基因多态性与习惯性流产关系的研究[J]. 中华围产医学杂志, 2005, 8(3): 160-164.
- [10] 张婷,谢渊,李毅,等. 贵州 3 个民族亚甲基四氢叶酸还原酶基因的遗传多态性[J]. 重庆医学, 2013, 42(28): 3413-3415.
- [11] 张勇,朱正英,王玮,等. 四川德阳地区汉族女性人群 MTHFR 和 MTRR 基因多态性研究[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(6): 631-634.
- [12] 从玉英,鲁衍强,芮欣忆,等. 淄博市汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. 现代妇产科进展, 2012, 21(10): 779-781.
- [13] 何燕霞,巩姣梅,沈勇,等. 河南省育龄女性叶酸利用能力现状研究[J]. 实用检验医师杂志, 2012, 4(1): 6-10.

[14] 杨彦, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 镇江市汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布研究[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2012, 32(9): 1250 - 1253.

[15] 王维鹏, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 湖北省汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(1): 140 - 143.

[16] 高利洁, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 惠州市汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2013, 34(1): 140 - 143.

[17] 颜珠苗, 鲁衍强, 李瑛, 等. 琼海市汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布研究[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(1): 18 - 20.

[18] 郑晓玲, 叶晓舸, 王粤. 2001 ~ 2010 年成都市郫县围产儿出生缺陷监测分析[J]. 中国计划生育与妇产科, 2011, 3(3): 25 -

28.

[19] 朱海燕, 罗克嫫. 叶酸缺乏研究综述[J]. 中华临床医药, 2003, 4(7): 59 - 60.

[20] Chango A, Boisson F, Barbe F, et al. The effect of 677C/T and 1298A/C mutations on plasma homocysteine and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects[J]. British Journal of Nutrition, 2000, 83: 593 - 596.

[21] Zhu H, Wicker NJ, Shaw GM, et al. Homocysteine remethylation enzyme polymorphisms and increased risks for neural tube defects[J]. Mol Genet Metab, 2003, 78(3): 216 - 221.

[22] 劳海红, 贺宪民. 海南省汉族和黎族妇女亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. 中国计划生育学杂志, 2011, 19(11): 655 - 657.

(上接第 316 页)

一种精准测度, 亦即对麻醉深度有更精细的描述, 样本熵值越低对应脑电序列复杂度也越低, 相应的麻醉深度越深。近年来, 样本熵应用在麻醉深度的监测中, 如通过比较脑电样本熵与脑电 BIS 指数对镇静深度的评价, 发现样本熵能更有效地预测麻醉镇静深度^[10]; 将样本熵用于局部场电位的麻醉深度监测中, 可快速、准确地反映大鼠麻醉深度^[11]。有学者将样本熵用于麻醉状态和海洛因注射即刻、海洛因戒断状态的脑电序列复杂度分析, 发现麻醉状态与正常对照组比较样本熵显著降低^[12]。样本熵作为麻醉深度监测的一个新指标值得深入研究, 后续实验会继续研究在麻醉全过程中样本熵值降低的起始时间、维持时间等具体的时间标注。

感谢教研室胡慧娴、徐争元老师在实验、数据处理过程中提供的帮助!

【参考文献】

[1] 张栋. 不同麻醉药对大鼠麻醉效果比较[J]. 实验动物学, 2007, 24(1): 19 - 20.

[2] 杨黎黎, 李叔清. 乌拉坦麻醉动物的病理生理学作用[J]. 微循环学, 2011, 21(1): 59 - 61.

[3] Hara K, Harris RA. The anesthetic mechanism of urethane: the

effects on neurotransmitter-gated ion channels [J]. Anesth & Analg, 2002, 94(2): 313 - 318.

[4] 徐进, 郝崇勋, 和卫星. 基于脑电近似熵分析的麻醉深度监测研究[J]. 航天医学与医学工程, 2004, 17(3): 205 - 209.

[5] 封洲燕, 郑筱祥. 不同麻醉深度下大鼠脑电复杂度和功率谱的变化过程[J]. 中国生物医学工程学报, 2004, 23(1): 87 - 91.

[6] 徐进, 郝崇勋, 刘雪良, 等. 不同麻醉深度下大鼠脑活动的复杂性分析[J]. 西安交通大学学报, 2006, 40(6): 738 - 741.

[7] 李立, 曹锐, 相洁. 脑电数据近似熵与样本熵特征对比研究[J]. 计算机工程与设计, 2014, 35(3): 1021 - 1026.

[8] Richman JS, Moonman RJ. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy [J]. American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology, 2000, 278(6): 2039 - 2049.

[9] Kreuzer M, Harald H, Autkowiak B, et al. Cross-approximate entropy of cortical local field potentials quantifies effects of anesthesia—a pilot study in rats [J]. BMC Neuroscience, 2010, 11: 122.

[10] 何欣, 高鲁渤, 岳辉, 等. 脑电样本熵与双频谱指数在异丙酚麻醉诱导期间对镇静深度评价的相关研究[J]. 天津医科大学学报, 2011, 17(2): 263 - 266.

[11] 师黎, 魏贯军, 李晓媛. 基于局部场电位样本熵分析的麻醉深度监测[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(48): 9114 - 9120.

[12] 黄磊, 潘群皖, 朱再满. 麻醉和海洛因依赖状态下大鼠前额联络皮层脑电特征提取[J]. 皖南医学院学报, 2014, 33(4): 295 - 298.