

# 伊木萨克片对糖尿病性ED大鼠阴茎组织中 eNOS和nNOS的影响

阿地力江·伊明<sup>1</sup> 张盼盼<sup>1</sup> 茹仙古丽·沙吾尔<sup>2</sup> 徐磊<sup>1</sup> 沙地克·沙吾提<sup>1</sup> 甘子明<sup>1</sup>

1.新疆医科大学基础医学院人体解剖学教研室(乌鲁木齐 830011);

2.新疆和田地区维吾尔医医院

**摘要** **目的** 研究维药伊木萨克片对DM性ED大鼠阴茎海绵体组织中eNOS和nNOS蛋白表达水平的影响。**方法** 取雄性SD大鼠70只,从中随机取10只为正常对照组,余60只以链脲佐菌素诱导建立DM模型后,行阿朴吗啡阴茎勃起实验筛选DM性ED模型,发生ED者随机分为DM性ED组、伊木萨克片组、胰岛素组、伊木萨克片+胰岛素(联用)组,未成DM者为STZ组。各组给药6周后,采用免疫组化SP法检测各组大鼠阴茎组织中eNOS、nNOS含量。**结果** DM性ED组大鼠阴茎组织中eNOS、nNOS蛋白表达水平显著低于正常对照组( $P < 0.01$ );伊木萨克片组、胰岛素组及联用组大鼠阴茎组织中eNOS、nNOS蛋白表达水平均显著高于DM性ED组( $P < 0.01$ ),但伊木萨克片组与胰岛素组显著低于联用组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ;  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );STZ组与正常对照组之间的差异则无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 维药伊木萨克片可以显著提高DM性ED大鼠阴茎组织中eNOS、nNOS蛋白表达水平,并提示在胰岛素控制血糖的基础上效果可能更佳。

**关键词** 伊木萨克片; 糖尿病; 勃起功能障碍; 内皮源性一氧化氮合酶; 神经源性一氧化氮合酶

**中图分类号** R 698.1; R 587.1

## The effects of the Yimusake tablet on the expression of eNOS and nNOS in the corpus cavernosum tissue of erectile dysfunction diabetic rats

Adilijiang · Yiming<sup>1</sup>, Zhang Panpan<sup>1</sup>, Ruxianguli · Shawuer<sup>2</sup>, Xu Lei<sup>1</sup>, Shadilke · Shawuti<sup>1</sup>, Gan Ziming<sup>1</sup>

1. Department of Human Anatomy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China;

2. Hotan Region Uygur Medicine Hospital

**Abstract** **Objective** To study the effect of the Yimusake tablet on the expression of nNOS and eNOS in the corpus cavernosum tissue of erectile dysfunction diabetic rat. **Methods** Seventy male sprague-dwaley rats were used in this study. Sixty rats of them with normal erectile function were injected with streptozotocin for establishment of diabetes mellitus(DM) models. The other ten normal rats were enrolled in the normal group. All of the DM rats were injected with apomorphine to test their erectile function. The rats injected with streptozotocin were divided into five groups including DMED group, Yimusake group, insulin group, Yimusake with insulin group, the rats with no-diabetes were called the STZ group. The expression of eNOS and nNOS were detected by means of SP immunohistochemistry in the corpus cavernosum tissue of rats of each group after six weeks treatment. **Results** The expression of eNOS and nNOS in DMED group were significantly lower than that in the control group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ); And the expression of eNOS and nNOS in the Yimusake group, the insulin group and the Yimusake with insulin group were higher than that in DMED group ( $P < 0.01$ ). However, the expression of eNOS and nNOS in the Yimusake group and the insulin group were lower than that in the the Yimusake with insulin group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). There was no significant difference in the expression of nNOS and eNOS between the STZ group and the normal group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Yimusake tablet can significantly stimulated the expression of eNOS and nNOS in the corpus cavernosum tissue of erectile dysfunction diabetic rat, and indicated that it might have a better effect on erectile dysfunction under the controlling blood sugar with insulin.

**Key words** uygur medicine; Yimusake tablet; erectile dysfunction of diabetes mellitus; eNOS; nNOS



阴茎勃起功能障碍 (erectile dysfunction, ED) 是指不能达到和维持足以进行满意性交的勃起<sup>[1]</sup>, 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 常见的慢性并发症之一, 机制十分复杂, 可大致归结为神经和神经递质、血管、代谢和内分泌等四大类因素。近年来普遍研究认为, 一氧化氮-环磷酸鸟苷 (NO-cGMP) 通路在触发阴茎勃起的生理反射中起着关键性作用, 是阴茎勃起功能障碍治疗的关键环节<sup>[2, 3]</sup>。由于 NO 半衰期仅为数秒钟, 很难对其进行精确的研究, 因此目前对于 NO 在阴茎勃起调节中重要性的认识是通过这一通路中各种限速酶的研究实现的。其中一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 是 NO 合成过程中的主要限速酶, 也是目前研究的最清楚、认识最深刻的勃起调节成分, 迄今已分离出 3 种 NOS, 即神经型 (Neuropathic nitric oxide synthase, nNOS)、内皮型 (Endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 和诱导型 (Inducible nitric oxide synthase, iNOS)。伊木萨克片是新疆和田地区维吾尔医院的名老维医多年临床经验总结出来的经典方剂, 在临床使用过程中已取得较好的疗效。故本研究从 NOS 角度, 应用免疫组化技术, 检测并探讨了该药对 DM 性 ED 大鼠阴茎海绵体组织中 eNOS、nNOS 蛋白表达的影响, 以求揭示伊木萨克片治疗 DM 性 ED 的作用机制, 为进一步开展临床应用及相关研究提供实验的依据。

## 材料和方法

### 一、实验动物和试剂

#### (一) 实验动物

选用 2 月龄雄性 SD 大鼠 70 只, 体重 (226±27) g, 由新疆医科大学动物实验中心提供。每只大鼠进入实验前, 均有正常的性功能 (由与发情雌鼠交配实验证实), 实验前适应性饲养 1 周, 大鼠自由饮水、进食, 12/12 h 昼夜交替饲养, 动物饲养环境温度、湿度在 20℃、70% 左右。

#### (二) 药物与试剂

伊木萨克片由和田维吾尔药业有限责任公司提供 (批准文号: 国药准字: Z65020144); 试剂分别为链脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ, 美国 Sigma 公司)、阿朴吗啡 (Apomorphine, APO, 美国 Sigma 公司)、胰岛素 (美国礼来公司优泌林 N)、血糖仪及试纸 (德国罗氏公司)、兔抗鼠 eNOS 抗体 (Santa Cruz 公司)、兔抗鼠 nNOS 抗体 (Cell Signalling 公司)、免疫组化试剂盒 (晶美生物工程公司)、DAB 显色系统 (迈鑫生物工程公司)。

## 二、方法

### (一) DM 大鼠模型的建立

大鼠适应性饲养 1 周后, 以 10 只作为正常组; 60 只禁食 8h, 用 0.1mol/L 柠檬酸钠-柠檬酸缓冲液 (pH 4.5), 在冰浴中配制 20mg/ml STZ, 按 60mg/kg 一次性腹腔注射; 第 4 天割尾取血检测外周血血糖, 血糖 > 16.67 mmol/L, 并出现多饮、多食、多尿, 体重减轻即确定 DM 模型复制成功。

### (二) DM 性 ED 大鼠模型的筛选

注射 STZ 3 周后, 参照 Heaton<sup>[4]</sup>方法, 选择一安静的房间, 将 DM 大鼠放在玻璃箱中, 适应环境 10min, 室内保持安静, 灯光调暗, 将 APO 溶解于 0.5mg/kg 的 Vit C 与生理盐水中, 调整体积为 5ml/kg, 然后在大鼠颈项松弛皮肤处注射 APO 100 μg/kg, 观察 30min, 并记录阴茎有无勃起, 未见勃起者为造模成功。

### (三) 实验分组与给药

未加处理因素的 10 只大鼠为正常对照组, 制造 DM 模型后筛选出的 ED 大鼠再随机分为 DM 性 ED 组、伊木萨克片组、胰岛素组、伊木萨克片+胰岛素 (联用) 组, 每组 10 只, 未成 DM 模型者为 STZ 组 (n=10)。用药方法如下: 伊木萨克片组每日按 0.25g/kg 灌胃给予伊木萨克片, 胰岛素组每日早餐前皮下注射中效胰岛素优泌林 N 10~20 U/kg, 并将血糖控制在正常范围内, 联用组为伊木萨克片 0.25g/kg+中效胰岛素优泌林 N 10~20 U/kg, 正常对照组、DM 性 ED 组和 STZ 组均以等量溶剂进行干预。

### (四) 取材及切片

大鼠饲养或干预 6 周后, 用 1% 戊巴比妥腹腔内注射 (40 mg/kg) 麻醉, 在电刺激致阴茎海绵体勃起状态下从根部取阴茎组织, 洗去血渍, 并除去残余皮肤、筋膜, 取中段阴茎组织, 置于 4% 多聚甲醛固定, 石蜡包埋保存, 制备 4 μm 厚连续切片, HE 常规染色, SP 法免疫组织化学染色检测 eNOS、nNOS, 光镜下观察并摄片, 棕黄色为阳性染色。

### (五) 统计

用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行处理, 计量资料用均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 进行表示, 多组之间数据比较采用单因素方差分析, 检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 结 果

### 一、造模结果

注射 STZ 4 d 后检测血糖, 成模率为 83.3% (50/60)。DM 大鼠逐渐出现多饮、多尿、形体



消瘦、毛发失去光泽等症状, 血糖浓度显著升高, 均 $> 16.7\text{mmol/L}$ 。应用 APO 100  $\mu\text{g/kg}$  后, 50 只 DM 大鼠阴茎勃起实验阳性 10 只, 其余均为阴性, 即筛选出 DM 性 ED 大鼠 40 只, 实验中 DM 性 ED 组 2 只大鼠因酮症酸中毒死亡。

## 二、大鼠阴茎 HE 切片观察结果

正常大鼠在低倍镜下自阴茎背侧向腹侧, 依次可见位于最上端的阴茎背静脉, 其下为左右阴茎海绵体连接部位, 无明显的阴茎海绵体间隔, 可见大

量不规则血窦间隙, 下端尿道海绵体被致密的结缔组织包绕, 中央为尿道。高倍镜下可见阴茎海绵体中含有大量血窦, 血窦内壁表面附着有扁平的内皮细胞, 血窦小梁含有大量平滑肌及胶原纤维。DM 性 ED 组大鼠阴茎 HE 切片中, 阴茎平滑肌细胞数量减少, 胶原纤维密度增加, 阴茎间质血管管壁增厚, 呈纤维样变, 管腔不规则; 伊木萨克片组、胰岛素组阴茎平滑肌细胞数量略少于正常对照组; 联用组及 STZ 组较正常对照组无明显差别 (图 1)。

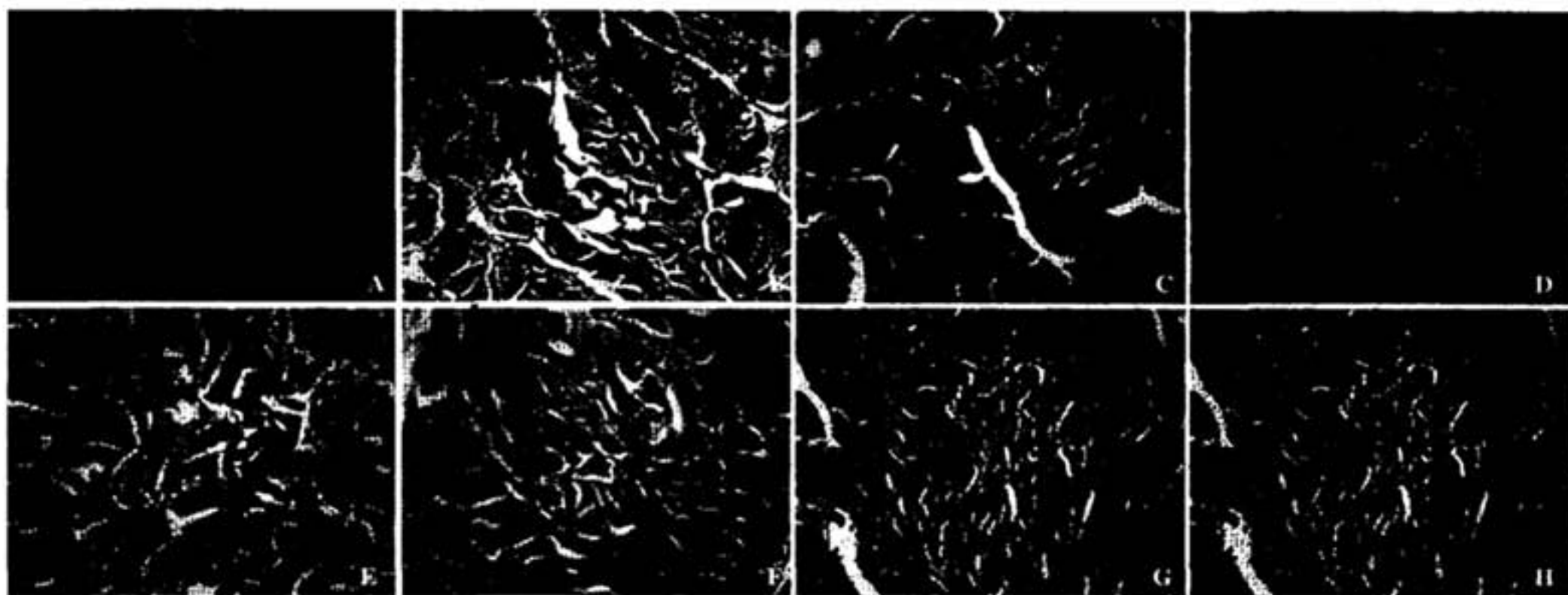


图 1 各组大鼠阴茎 HE 染色结果

A: 正常对照组( $\times 40$ ); B: 正常对照组( $\times 200$ ); C: 正常对照组( $\times 400$ ); D: DM 性 ED 组( $\times 400$ ); E: 伊木萨克片组( $\times 400$ ); F: 胰岛素组( $\times 400$ ); G: 联用组( $\times 400$ ); H: STZ 组( $\times 400$ )

## 三、免疫组织化学结果

### (一) 大鼠阴茎组织中 eNOS 的表达

eNOS 主要表达在海绵体血管、血窦内皮细胞的细胞浆中, 细胞核中亦有表达。由表 1 可见, eNOS 在各组大鼠阴茎组织中均有表达, 其中 DM 性 ED 组 eNOS 蛋白表达水平显著低于正常对照组 ( $P < 0.01$ ); 伊木萨克片组、胰岛素组及联用组则显著高于 DM 性 ED 组 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ), 但伊木萨克片组、胰岛素组低于联用组 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ); 联用组亦高于正常对照组, 但其间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); STZ 组与正常对照组间亦无显著性差异 ( $P > 0.05$ ) (图 2)。

### (二) 大鼠阴茎组织中 nNOS 的表达

nNOS 主要表达在海绵体平滑肌及血管壁、血窦内皮细胞的细胞浆中, 细胞核中亦有表达。由表 1 可见, nNOS 在各组大鼠阴茎组织中均有表达, 其中 DM

性 ED 组大鼠阴茎组织中 nNOS 蛋白表达水平显著低于正常对照组 ( $P < 0.01$ ); 伊木萨克片组与胰岛素组高于 DM 性 ED 组 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ), 但低于联用组 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ); 联用组亦略高于正常对照组, 但两者间的差异无统计学 ( $P > 0.05$ ); STZ 组与正常对照组间亦无显著性差异 ( $P > 0.05$ ) (图 3)。

表 1 各组大鼠阴茎组织中 eNOS 蛋白表达 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	eNOS 阳性细胞数	nNOS 阳性细胞数
正常对照组	73.70 $\pm$ 15.46 <sup>*</sup>	75.65 $\pm$ 8.73 <sup>*</sup>
DM 性 ED 组	26.38 $\pm$ 11.34 <sup>*▲▲</sup>	17.88 $\pm$ 12.94 <sup>*▲▲</sup>
伊木萨克片组	52.00 $\pm$ 17.68 <sup>**▲▲</sup>	35.40 $\pm$ 7.50 <sup>**▲▲</sup>
胰岛素组	66.70 $\pm$ 17.20 <sup>*▲</sup>	49.20 $\pm$ 11.74 <sup>**▲▲</sup>
联用组	80.90 $\pm$ 14.59 <sup>*</sup>	78.85 $\pm$ 6.82 <sup>*</sup>
STZ 组	68.60 $\pm$ 16.01 <sup>*</sup>	67.70 $\pm$ 7.27 <sup>*▲▲</sup>

与正常对照组大鼠比较<sup>\*</sup> $P < 0.01$ ; 与 DM 性 ED 组比较<sup>\*</sup> $P < 0.01$ ; 与联用组大鼠比较<sup>▲</sup> $P < 0.05$ , <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$



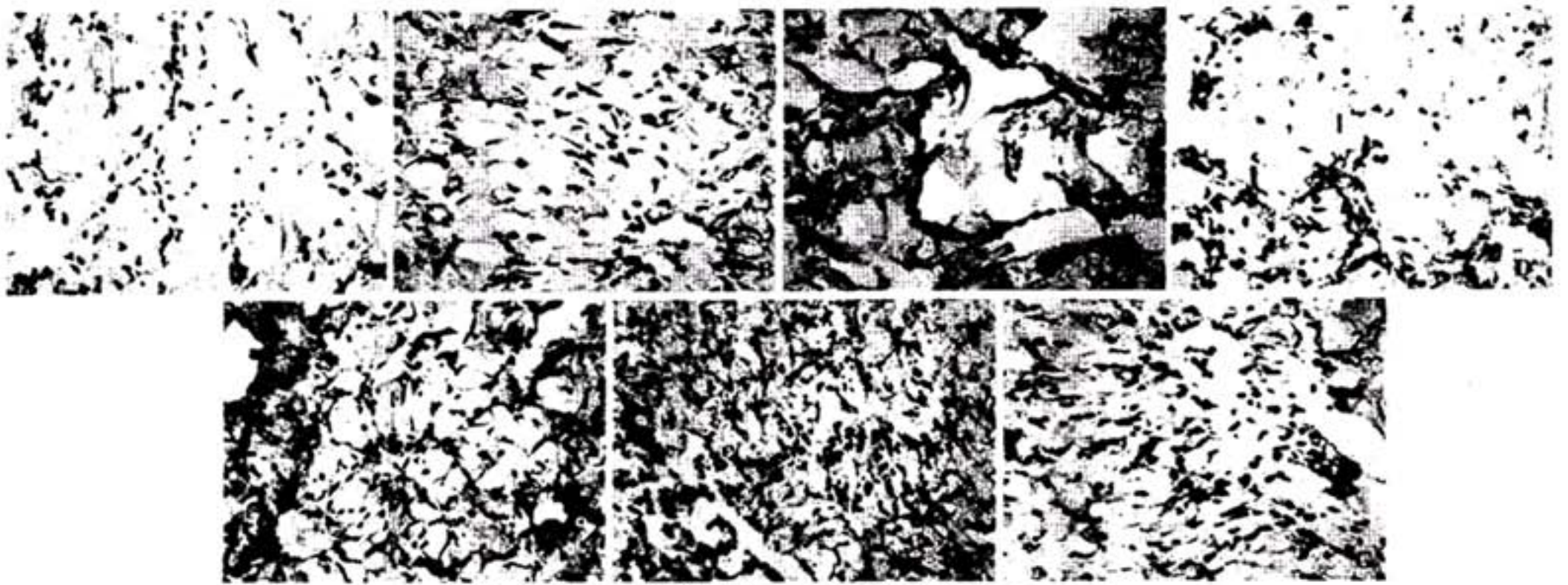


图 2 各组大鼠阴茎组织中 eNOS 蛋白表达 (× 400)

A: 二抗对照; B: 正常对照; C: DM 性 ED 大鼠; D: 伊木萨克片组; E: 胰岛素组; F: 联用组; G: STZ 组

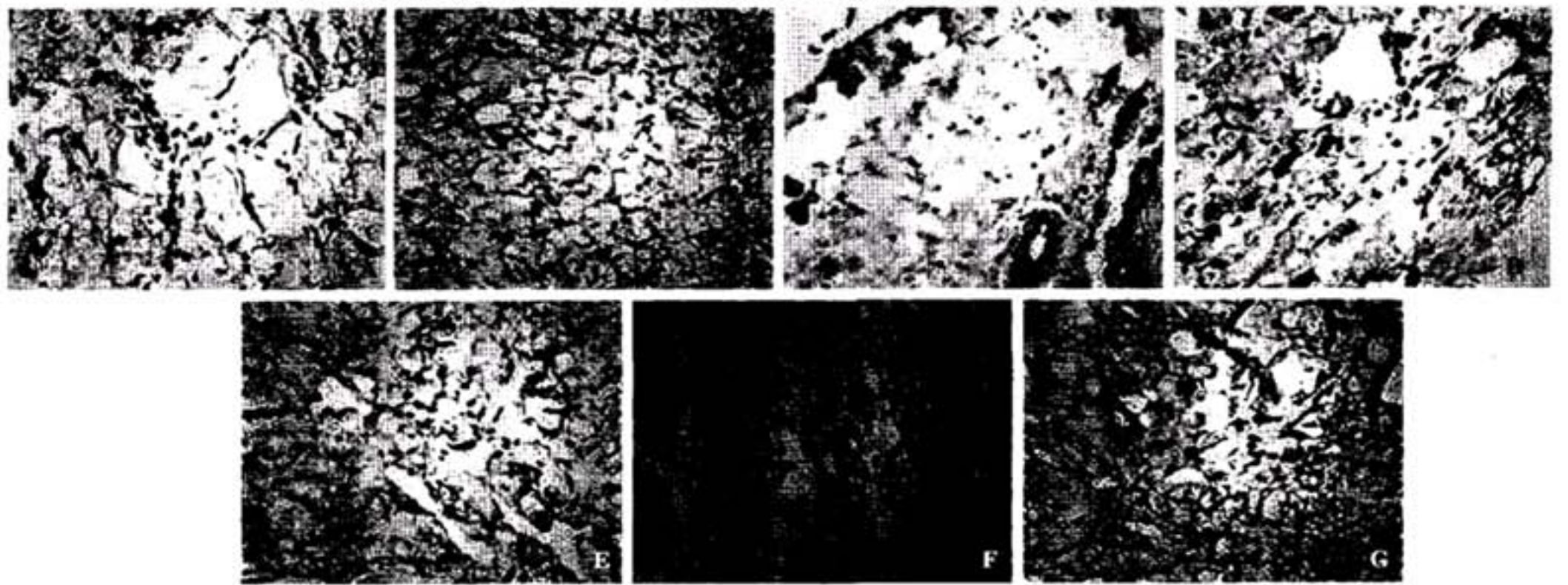


图 3 各组大鼠阴茎组织中 nNOS 蛋白表达 (× 400)

A: 二抗对照; B: 正常对照; C: DM 性 ED 大鼠; D: 伊木萨克片组; E: 胰岛素组; F: 联用组; G: STZ 组

## 讨 论

阴茎勃起生理的研究显示, 非肾上腺能非胆碱能 (non-adrenergic non-cholinergic, NANC) 神经递质 NO 是介导阴茎海绵体平滑肌松弛的主要成分, 它通过左旋精氨酸 (L-arginine, L-arg) - 一氧化氮 - 环磷酸鸟苷 (cGMP) 通路起作用。在性刺激时, 分布在阴茎的副交感和非肾上腺素非乙酰胆碱能神经末梢、血管和阴茎海绵体窦内皮细胞的 NOS 催化 L-arg 生成 NO, NO 为可溶性气体分子, 可通过细胞膜快速扩散入平滑肌细胞内, 激活鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC), 使 GTP 转化为

cGMP; cGMP 作为第二信使, 可激活 cGMP 依赖蛋白激酶 (PKG), PKG 进一步激活一系列级联反应使胞质内钙离子浓度降低, 切断平滑肌兴奋 - 收缩耦联, 松弛阴茎海绵体动脉和海绵体窦平滑肌, 使血液灌流量增加诱发阴茎勃起<sup>[5]</sup>。随着阴茎体积的增大, 白膜拉长、张力增加, 压迫白膜下静脉使阴茎静脉回流受阻, 进一步增加阴茎勃起的硬度以及维持阴茎勃起状态。NOS 是这一过程的主要限速酶。Akingba 等<sup>[6]</sup>通过不同实验观察发现, DM 大鼠阴茎海绵体组织内的 NOS 活性显著降低, 且随 DM 病程的延长而下降, 认为 DM 通过降低 NOS 的活性引起阴茎海绵体局部 NO 水平降低, 导致 ED。Podlasek 等<sup>[7]</sup>用免



疫组化、原位杂交及 RT-PCR 等方法对糖尿病性 BB/WOR 大鼠阴茎组织的 NOS 进行研究,发现 nNOS、iNOS 和 eNOS 在海绵体内皮细胞及尿道上皮细胞均有表达,但糖尿病大鼠阴茎组织和盆神经节 nNOS、eNOS 表达较同龄正常对照组明显降低,而两组间的 iNOS 表达水平无差异。本研究结果亦显示 DM 性 ED 组大鼠阴茎组织中 nNOS 和 eNOS 均显著低于正常对照组,表明 DM 能使 nNOS 和 eNOS 在大鼠阴茎组织中的表达明显降低,提示,其可能是海绵体局部 NO 含量降低并导致 ED 的重要原因。

伊木萨克片是维吾尔医药学发祥地新疆和田地区名老维医挖掘维吾尔医药千年传统药方而成,其以维吾尔医理论为指导,具有补肾壮阳、益精固涩的功效,被称为维吾尔医药中的“伟哥”,在临床上治疗 DM 性 ED 已取得较好的疗效。伊木萨克片由麝香、龙涎香、牛鞭、罂粟壳、西红花、乳香、丁香等组方而成。关于上述单味药的药理研究报告证实<sup>[8-11]</sup>麝香、淫羊藿具有雄激素样作用,可增加去势大鼠前列腺、精囊腺重量;龙涎香可消除肾上腺素和去甲肾上腺素对离体豚鼠输精管的收缩反应;牛鞭则能使去势雄性大鼠附性器官(包皮腺、精液囊、前列腺)重量明显增加,同时,能明显提高大鼠的交配能力,雄鼠捕捉雌鼠的潜伏期明显缩短;罂粟碱是罂粟科植物的一种非鸦片类衍化物,属非特异性磷酸二酯酶抑制剂,它增加环磷酸腺苷(cAMP)和(或)cGMP 水平,抑制钙离子通道和血管紧张素 II。本实验结果显示:伊木萨克片组 eNOS、nNOS 表达水平高于 DM 性 ED 组 ( $P < 0.01$ ),提示伊木萨克片可以提高 DM 性 ED 大鼠阴茎组织中 eNOS、nNOS 表达水平。

DM 性 ED 的发病机制相当复杂,长期高血糖引起阴茎神经病变和血管病变,还可通过降低 NOS 活性、糖基化终产物和氧自由基灭活 NO 等途径引起局部 NO 水平降低,导致海绵体平滑肌舒张性减弱;同时也引起海绵体勃起组织结构改变、平滑肌数量减少,协同导致 DM 性 ED 的发生。DCCT<sup>[12]</sup>及 UKPDS 等<sup>[13]</sup>多中心临床研究均证实:控制 DM 患者的血糖确实能降低其肾病、眼病等慢性并发症的发生与进展,但未将 ED 纳入研究范围。胰岛素是临床上最常用而有效的降血糖药物,国内黎英荣等<sup>[14]</sup>通过对 DM 大鼠的研究发现,经胰岛素治疗后,DM 大鼠的阴茎勃起功能有明显好转,其可能的机制为 DM 大鼠用胰岛素治疗降低血糖,可能通过阻断上述机制而延缓 DM 性 ED 的发生。本研究用胰岛素对 DM 性 ED 大鼠进行干预治疗,评价其对 DM 性 ED 阴茎

组织中 eNOS、nNOS 蛋白表达的影响,结果提示胰岛素组大鼠阴茎组织中 eNOS、nNOS 蛋白的表达水平高于 DM 性 ED 组 ( $P < 0.01$ ),结合黎英荣等的研究结论,说明 DM 性 ED 用胰岛素治疗有效,其作用机制为胰岛素纠正血糖可以降低高血糖对血管内皮细胞及周围神经的损害,从而减轻因神经损伤所致的 eNOS、nNOS 蛋白的表达水平下调。此结果进一步提示长期高血糖是 DM 性 ED 的发病基础。但 DM 患者的神经血管损害往往在症状出现前就已发生,因为本实验胰岛素治疗是在 DM 症状出现以后才开始,故胰岛素治疗组大鼠阴茎中 nNOS 阳性纤维的数目较正常对照组下降。是否在 DM 形成时就用胰岛素治疗,可降低对周围神经的损伤或预防损伤,这有待进一步研究。

联用组大鼠阴茎组织中 eNOS、nNOS 蛋白表达水平显著高于伊木萨克片组及胰岛素组,说明在较好控制血糖的基础上,伊木萨克片能够显著提高 DM 性 ED 大鼠阴茎组织 eNOS、nNOS 含量。其中,胰岛素可能是通过控制血糖来阻断糖基化终产物和氧自由基灭活 NO 途径,且能减轻高血糖引起阴茎神经病变和血管病变;而在胰岛素作用的基础上,伊木萨克片可以更加显著提高 DM 性 ED 大鼠阴茎组织中 eNOS、nNOS 蛋白表达水平。两药是否存在累加效应,其内在复杂机理有待于进一步实验研究。

## 参 考 文 献

- 1 NIH Consensus Conference. NIH Consensus Development Panel on Conferercc. Impotence. *JAMA* 1993;270:283
- 2 Campos de Carvalho AC, Roy C, Moreno AP, et al. Gap junction formed of connexin 43 are found between smooth muscle cells of human corpus cavernosum. *Urology* 1993;149(6):1568-1575
- 3 胡礼泉,勃起功能障碍的研究历史. 进展和展望. *中国男科杂志* 2002;16(2): 75-79
- 4 Heaton JP, Varrin SJ, Morales A. The characterizaion of a bio-assay of erectile function in a rat model. *Urology* 1991; 145(5): 1099-1102
- 5 许松,糖尿病性勃起功能障碍的发病机制及治疗进展. *中华男科学杂志* 2004; 10(3): 218-220
- 6 Akingba AG, Burnett AL. Endothelial nitric oxide synthase protein expression, localization, and activity in the penis of the alloxan-induced diabetic rat. *Mol Urology* 2001; 5(4): 189-197
- 7 Podlasek CA, Zelnor DJ, Bervig TR, et al. Characterization



- and localization of nitric oxide synthase isoforms in the BB/WOR diabetic rat. *Urol* 2001; 166(2): 746-755
- 8 刘勇民. 维吾尔药志. 乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社, 1999: 121-603
- 9 Savoca G, Silvestre G, Belgrano E. Intracavernosal injection therapy and surgical therapy in diabetic patients with erectile dysfunction. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15(1): 53-57
- 10 谭兴贵, 曾嵘, 贺福元. 鹿鞭、狗鞭、牛鞭的壮阳作用实验研究. *中医药学报* 2001; 9(6): 33-35
- 11 李东, 高敏. 前列腺素 E<sub>1</sub> 与罂粟碱在阴茎海绵体内注射疗效的比较. *内蒙古医学杂志* 2004; 36(5): 387-388
- 12 DCCT Reserch Group. The effect of intensive treatment of diabetes in the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986
- 13 UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853
- 14 黎英荣, 苏宏业, 王乃尊. 胰岛素治疗对糖尿病性大鼠阴茎勃起功能的影响. *广西医科大学学报* 2003; 20(3): 354-356

(2008-05-20 收稿)

(上接第 9 页)

- 25 Delaval K, Feil R. Epigenetic regulation of mammalian genomic imprinting. *Curr Opin Genet Dev* 2004; 14(2): 188-195
- 26 Jeffery L, Nakielny S. Components of the DNA methylation system of chromatin control are RNA-binding proteins. *J Biol Chem* 2004; 279: 49479-49487
- 27 Young JI, Hong EP, Castle JC, *et al.* Regulation of RNA splicing by the methylation-dependent transcriptional repressor methyl-CpG binding protein 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 17551-17558
- 28 Georgel PT, Horowitz-Scherer RA, Adkins N, *et al.* Chromatin compaction by human MeCP2 Assembly of novel secondary chromatin structures in the absence of DNA methylation. *J Biol Chem* 2003; 278: 32181-32188
- 29 Horike S, Cai S, Miyano M, *et al.* Loss of silent-chromatin looping and impaired imprinting of DLX5 in Rett syndrome. *Nat Genet* 2005; 37: 31-40

(2008-03-26 收稿)