

屏氧酶与冠心病

李毅夫 综述, 赵水平 审校

(湖南医科大学附属第二医院心血管内科, 长沙, 410011)

[主题词] 屏氧酶; 基因; 多态性; 冠心病

[摘要] 定位于染色体 7q21.3 的屏氧酶, 其 cDNA 1 346 bp, 含 9 个外显子和 8 个内含子, 由 355 个氨基酸组成, 在 192 位和 55 位存在基因多态性。屏氧酶基因多态性及其酶活性在高密度脂蛋白保护低密度脂蛋白免受氧化修饰和抗动脉粥样硬化/ 抗炎作用中具有重要意义, 与冠心病的发生发展密切相关。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

屏氧酶 (paraoxonase, PON) 是一类与高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 结合的芳香酯酶, 因最初检测该酶活性所用的底物为对氧磷 (paraoxon), 亦称对氧磷酯酶。屏氧酶在有机磷酸代谢中具有重要作用, 它能催化磷酸酯键的水解, 降解有机磷酸、芳香羧酸酯和氨基甲酸酯, 对有机磷杀虫剂和神经毒气具有解毒作用。屏氧酶尚能部分水解脂质过氧化物, 保护低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 免受氧化修饰, 减少氧化型脂质积聚^[1]。自 90 年代初发现 PON1 活性与动脉粥样硬化发生密切相关后, 对 PON 的研究日趋深入, 特别是其与冠心病的相关研究更是众多研究者关注的热点领域。

1 屏氧酶基因多态性

PON1 是 PON 基因家族中一员, 定位于染色体 7q21.3^[2], 最近已在同一位点克隆了另外两个 PON 样基因, 称为 PON2、PON3, 它们与 PON1 基因有较高的同源性, 目前尚未鉴定 PON2、PON3 的蛋白质产物, 但证实 PON2 mRNA 的组织分布要较 PON1 广^[1]。人类 PON1 基因的 cDNA 全长约 25.9 kb, cDNA 为 1 346 bp, 含 9 个外显子和 8 个内含子, 由 355 个氨基酸组成。色氨酸 (Trp) 和天冬氨酸 (Asp) / 谷氨酸 (Glu) 残基是 PON1 活性中心成分和钙结合位点^[3], 第 280 位氨基酸残基的芳香 / 疏水性非常重要, 其突变可显著影响酶的活性。组成 PON1 二硫键 (C41 和 C352) 的半胱氨酸以及存在于组氨酸 (His) 和 Asp / Glu 残基间的 12 个氨基酸 (H114、H133、H154、H242、H284、D53、D168、D182、D268、D278、E52 和 E194) 对于 PON1 芳香酯酶和有机磷酸酯酶活性^[1]是必需的, 但联结 Asn252 和 323 的聚糖链对于 PON 分泌和活性并不十分重要。

PON1 在两个位点具有多态性, 即 192 位谷氨酸 (Glu) / 精氨酸 (Arg) 多态性, 其等位基因为 Q / R, Q 同工酶在 192 位为谷氨酸, R 同工酶在该位点为精氨酸。另一种多态性是 55 位的蛋氨酸 (Met) / 亮氨酸 (Leu) ATG / TTG 颠换, 等位基因为 M / L (当丙氨酸被定义为 N- 末端残基时, 上述位点即为 191 和 54

位)^[1]。

PON1 等位基因的频率分布存在种族和个体差异, 在欧洲白种人, 等位基因 Q / R 的频率为 0.71 / 0.29^[1], 在土耳其人群, 基因型分布为 QQ0.49、QR0.40、RR0.11 和 LL0.52、LM0.39、MM0.09; 高活性等位基因 R 和 L 分别为 0.31 和 0.72, 其频率稍高于其他白种人而明显低于东方人群^[4]。亚洲印第安人中 L 等位基因频率明显高于华人 (0.202 比 0.036, $P < 0.0001$)^[5]; 而健康华人 R 等位基因频率则明显高于印第安人 (0.58 比 0.33, $P < 0.001$)^[6], 日本人 R 和 L 等位基因频率也明显高于白种人^[7]。Singh 等^[8]报道在 166 例健康的印度西北旁遮普人基因型频率为 Q0.845、R0.155, 其纯合子 QQ 或杂合子 QR 的酶活性均低于欧洲人。

2 屏氧酶基因多态性与屏氧酶活性

通过基因型研究和酶法检测个体 PON 表型显示, 个体间 PON1 活性可相差 10~40 倍, 即使在同个体, 也可相差至少 13 倍^[1,9], 这种差异是由基因多态性所致。PON 基因 192 位多态性是 PON1 活性的主要决定因素, 等位基因 Q 与低 PON1 活性有关, 而 R 等位基因则与高 PON1 活性相关。55 位多态性也可调节 PON1 活性, 在校正 192 位基因对 PON1 活性的影响后, MM 纯合子与 LL 和 LM 比较, 对氧磷酯酶活性减低超过 50%, 多因素回归分析提示 192 位多态性、55 位多态性和血清 PON1 浓度对 PON1 活性的影响分别占 46%、16% 和 13%。PON 基因多态性影响对氧磷水解, QQ / MM 纯合子的血清水解对氧磷的活性最低, RR / LL 纯合子血清活性最高^[1], 因此 QQ / MM 和 QR / MM 个体对有机磷杀虫剂较敏感^[10], 为有机磷酸化合物中毒的高危者。

屏氧酶基因多态性对不同效应的 PON 活性影响也存在差异, 研究表明无论 192 位点为 Gln 或 Arg, 55 位点 L 等位基因都与高 PON 活性有关, 但经蛋白质因素校正后, ANOVA 分析显示 55 位点的三种基因型 MM、ML 和 LL 间 PON 活性无显著差异; 而且各种基因型的纯化酶具有相同的抗 LDL 氧化作用。尽管来自 QQ 和 RR 基因型的 HDL 的 PON 活性相差达 6 倍, 但两者降低过氧化产物的程度相似。加热使 PON1 失活

并不影响其保护作用,该 PON 蛋白和芳基脂酶活性具有的热稳定性与 PON 水解活性密切相关,并不受 PON 遗传变异性的影响^[11],这种差异可能与 PON1 底物活性多态性有关。研究显示, R 异构酶对一些底物更具效力,如 Paraoxon、Methyl paraoxon、Chlorthion oxon、EPN oxon 和 Amine 等^[1], Q 异构酶则能更快地水解 Diazoxon、Sarin 和 Soman 等底物,而对于 Phenyl acetate、Chlopyrifos oxon 和 2-naphthyl acetate 等底物两者活性相当。PON 的生理性底物目前仍不清楚。

3 屏氧酶相关的高密度脂蛋白抗氧化作用

PON 是一类钙离子依赖性 HDL 相关脂酶,具有过氧化酶样活性和抗脂蛋白氧化作用^[12]。纯化的人类 HDL 相关性 PON1 通过防止脂质过氧化物的生成,抑制 LDL 氧化,并清除存在于氧化型低密度脂蛋白中的致炎症性氧化型脂质,水解氧化型磷脂和胆固醇酯氢过氧化物。PON1 基因及基因多态性对 HDL 保护 LDL 免受氧化修饰具有重要意义^[1],Shin 等^[13]通过基因打靶制备 PON1 敲除鼠,从中分离的 HDL 不能防止 LDL 氧化,其 HDL、LDL 较野生型的脂蛋白更易氧化,当饲以高脂肪、高胆固醇饮食时, PON1 缺乏鼠较野生型更易于发生动脉粥样硬化。Mackness^[14]等研究也提示, PON1 敲除鼠的 HDL 对减少脂质过氧化物积聚无效。研究显示, PON1 MM/QQ 纯合子 HDL 抑制 LDL 脂质过氧化物生成的保护作用最大, LL/RR 和 QQ/LL 纯合子 HDL 的作用最小^[15,16]。将 HDL 和 LDL 与 Cu^{2+} 共同孵育 6 h 后, PON1-QQ HDL 仍有 57.5% $\pm$ 5.3% 的基本能力保护 LDL 不被氧化修饰,而 PON1-QR HDL 保留较少,为 25.1% $\pm$ 4.5% ($P < 0.01$), PON1-RR HDL 仅为 0.75% $\pm$ 0.40%。LL 和 LM 基因型 HDL 保留 21.8% $\pm$ 7.5% 和 29.5% $\pm$ 6.6% ($P = \text{NS}$),而 PON1-MM HDL 保留 49.5% $\pm$ 5.3% ($P < 0.01$)^[11]。同时研究表明,纯化的 PON1 与血管细胞共孵育时抑制氧化型 LDL 的促炎症作用,可能与 LDL 磷脂的 sn-2 位置氧化型花生四烯酸衍生物代谢有关。另外两种 HDL 相关酶,血小板激活因子乙酰水解酶(PAF-AH)和卵磷脂-胆固醇乙酰转移酶也表现有同样的功能。而 Cao 等^[11]研究表明各种基因型纯化酶具有相同的抗 LDL 氧化作用,来自 QQ 和 RR 基因型的 HDL,尽管 PON 活性相差达 6 倍,但两者降低过氧化产物的程度相当,提示 HDL 可能含有不同的 PON1 同工酶来保护 LDL 不被氧化修饰。研究表明,当氧化过程启动时, Q 同工酶抑制 LDL 氧化最有效,而当氧化开始后 1 h 加入 R 同工酶却更有效,这些资料提示, 2 种同工酶可能作用于不同的底物。此外 2 种同工酶还能减少磷脂和胆固醇酯氧化, LDL 氧化 4 h 后, Q 芳香脂酶活性降低仅 28%,而 R 芳香脂酶活性降低达 55%,用金属络合剂 EDTA 或钙离子清除剂 Chelex Column 可使钙依赖性 PON 芳香脂酶失活。业已证实, PON1 保护 LDL 免受氧化修饰伴随于该酶的失活,可能有三种机制: ①铜离子与 PON1 结合; ②氧自由基作用于 PON1 和/或 PON2、PON3; ③对该酶脂蛋白相关的氧化。由于该酶游离巯基和 LDL 氧化时所形成的氧化型脂质(诸如氧化型磷脂、氧化型胆固醇酯或溶血磷脂胆碱)之间相互作用而使 PON 失活。LDL 氧化时, PON1 和抗氧化剂通过防止氧化型脂

质诱生的氧化型 LDL 形成,并加速其清除的双重途径,降低氧化型 LDL 积聚^[17]。然而阻滞 PON283 位游离的巯基可抑制芳香脂酶活性及保护 LDL 免受氧化修饰的作用。通过重组使 PON1 游离巯基由丙氨酸或丝氨酸替代,即使仍保留 PON1 活性和芳香脂酶活性,但不再有保护 LDL 不被氧化的作用,提示 PON 的芳香脂酶/PON 活性以及保护 LDL 免受氧化修饰的作用,与该酶活性位点的关系并不完全相同, PON 保护 LDL 免受氧化修饰的能力需要 283 位点的胱氨酸^[18]。同时,人类 HDL 的 PON1 活性与 HDL 氧化易感性呈负相关($r_2 = 0.77$, $n = 15$),补充纯化的 PON1 抑制铜诱发的 HDL 氧化,在 HDL 中加入 PON1 可延长氧化反应的滞后期,并降低 HDL 氧化和醛类形成达 95%。HDL 相关性 PON1 以及纯化 PON1 能持续地水解(达 25%)氢过氧化物以及动脉粥样硬化氧化应激时产生的主要反应氧等。

4 屏氧酶多态性与冠心病

研究表明 PON1 在 HDL 抗动脉粥样硬化/抗炎症作用中具有重要意义^[14], PON1 多态性可影响 HDL 遏制动脉粥样硬化发展和预防炎症的能力^[16],与冠状动脉粥样硬化易感性有关^[9]。近年分子生物学研究表明, L 等位基因和 R 等位基因携带者(特别是 LL 基因型和 RR 基因型患者)易患动脉粥样硬化,但其与冠心病间的关系仍有争议。Mackness 等^[1]总结了 8 个实验室报告的 PON1 192 位基因多态性与冠心病关系的病例对照研究,结果表明, 3 项研究报告没有相关, 4 项研究有阳性结果,另一项研究则表明与新加坡印地安人有正相关,而与新加坡华人则无相关性。近年又有 5 项类似的研究发表,其结果是 2 项研究有相关性, 3 项研究无明显相关性。在 120 例印度冠心病患者中,基因型 Q 和 R 频率为 75% 和 25%, R 等位基因的频率在冠心病患者(0.45)高于对照组(0.17),认为 PON1 基因多态性可能通过一种非脂质氧化的机制与冠心病易感性有关^[19]。Pfohl 等^[20]在 288 例 ②型糖尿病中(血管造影证实 170 例冠心病、118 例无冠心病),发现 Q 等位基因频率在冠心病患者为 0.656,对照组为 0.746(卡方值 5.36, $P < 0.05$),与 Q/Q 基因型比较,携带至少一个 R 等位基因者,经年龄校正后的冠心病 odd 值为 1.78,证实 PON1 基因 192 位 R 等位基因是冠心病的危险因素,但不是 ②型糖尿病心肌梗死的危险因素。与此相反, Ko 等^[21]在 218 例经血管造影证实为冠心病的患者以及同样数目年龄、性别匹配的对照组中,对照组基因型 QQ、QR、RR 的频数为 25(11%)、102(47%) 和 91(42%),而冠心病组分别为 30(14%)、96(44%) 和 92(42%) ($\chi^2 = 0.57$, $P = 0.75$),对照组 Q 等位基因频率为 0.36,冠心病组为 0.35($P = 0.94$),显示台湾华人 PON1 基因 192 位多态性与冠心病无明显相关。同样在意大利人群^[22]、土耳其人群^[23]和芬兰人群^[24], 192 基因型与冠心病间无明显相关。

有研究认为 PON1 基因型与动脉粥样硬化的脂质谱有关^[22], HDL 较低而 TG 较高^[23]。Saha 等^[25]采用多因素回归分析研究 PON 等位基因对血脂参数的影响发现,高活性等位基因 R 与高甘油三酯血症和载脂蛋白 B 相关, PON 等位基因对血脂的平均作用为甘油三酯 22%、LDL 胆固醇 11%、载脂蛋

白 A- II 14%、载脂蛋白 B 19%;提示其在血清脂质和脂蛋白代谢中有一定作用。而既往的 ECTIM(Etude Cas- Temoins de l' Infarctus du Myocarde) 研究比较了三种基因型的几种血浆脂质、脂蛋白和载脂蛋白水平,认为 192 基因多态性与心肌梗死、冠状动脉粥样硬化的严重性和血脂水平无相关性^[26]。

PON1- 55 多态性与冠心病的观察报告较少,纯合子 L 等位基因为冠心病的独立危险因子,而在亚洲印地安人和华人中,其与冠心病无相关^[1]。Schmidt 等^[27]研究提示 LL 基因型与颈动脉疾病明显相关,而 192 位多态性对其无影响,提示 LL 基因型可能是颈动脉粥样硬化的危险因素。除载脂蛋白 A- iv 在 MM 纯合子患者中较低外,其余血脂浓度在三种基因型组中均无差异。

血清 PON 与冠心病患者血清 PON1 是钙依赖性的 45 kDa 的糖蛋白,192 位多态性是 PON1 活性多态性的决定因素,55 位多态性也调节其活性,血清 PON1 可能通过水解磷脂氢氧化物,从而保护脂蛋白免受氧化修饰,发挥抗动脉粥样硬化作用^[28],提示正常血清 PON1 活性可能与 HDL 的抗氧化能力和抑制动脉粥样硬化形成有关。研究表明,HDL 浓度与基因型分布可能并不完全是血清 PON1 活性的决定因素,尚有其他未知的因素参与,在尿毒症患者和高脂蛋白血症患者 PON 活性均明显降低,尿毒症患者降低尤为明显,而其基因型分布无明显差异^[29]。进食脂肪餐后,血清 PON 活性也明显降低(- 17%, $P=0.005$),直至 8 h 后 PON1 活性仍较基础水平要低,并且在食用无脂肪饮食后明显增加(14%, $P=0.005$),提示在食用脂肪餐的餐后期,该酶保护 LDL 抗过氧化物积聚和动脉粥样硬化性氧化修饰的作用降低,但作者认为这可能是由于载脂蛋白 A1 相关因素的影响,而并未显著影响 LDL 对体外氧化的真正抵抗^[30];雌激素替代治疗对 HDL 的影响也反映在血清 PON 活性升高^[1]。

大量的流行病学研究提示,急性期反应与动脉粥样硬化相关,PON1 降低可能是急性期反应和动脉粥样硬化发生之间的一种重要影响因素^[31]。而免疫组化定位研究表明 PON1 存在于正常动脉壁,当动脉粥样硬化进展时,动脉壁 PON1 浓度显著增加,也可能是对氧化应激增加的一种反映^[1]。在载脂蛋白 E 缺乏的动脉粥样硬化鼠,随年龄、血清脂质过氧化和病灶范围的增加,血清 PON1 活性降低^[12]。Ayub 等^[32]发现心肌梗死组较对照组血清 PON1 活性和浓度明显降低,而 PON1 特异性活性在心肌梗死组则明显升高。由于 PON 浓度低,在 42 天时 PON1 活性明显升高,但仍低于对照组,直至 6 周后才无明显差别。血清屏氧酶在血清脂质和脂蛋白代谢中有一定作用,Saha 等^[25]应用 Spearman's 等级相关评估血清屏氧酶对血脂的影响,发现血清屏氧酶活性与甘油三酯水平呈正相关,而女性的血清屏氧酶活性与总胆固醇和 LDL 呈负相关,与 HDL 和载脂蛋白 A- II、载脂蛋白 B 水平呈正相关。血清 PON 活性正常的 HDL 能有效地阻止 LDL 诱导的单核细胞迁徙,在 PON1 活性低的冠心病患者,其 HDL 不能抑制 LDL 诱导的单核细胞迁徙,因此,HDL 水平和动脉粥样硬化事件危险间的负相关关系可能是由于保护 LDL 免受氧化型 HDL 相关酶以及 HDL 在胆固醇逆转运和脂质再分布中的公认作用,而且

这种酶仅与 HDL 小颗粒分子相关,这可以部分解释为什么总 HDL 水平低的部分患者无临床动脉粥样硬化,而部分 HDL 水平相对正常者可早发动脉粥样硬化^[1]。

综上所述,屏氧酶基因多态性及其酶活性在高密度脂蛋白保护低密度脂蛋白免受氧化修饰和抗动脉粥样硬化/炎症作用中具有重要意义,与冠心病的发生发展密切相关,但其相关联的机制仍未彻底阐明。正如 Laplaud 等^[33]所作的假说,在 PON1 和/或 PON2、PON3 甚至该基因簇的其他区域,基因多态性的影响是以一种复杂的方式发挥效应。一系列相关的因素,包括高密度脂蛋白颗粒结合的 PONs 的异质性,相关载脂蛋白诸如载脂蛋白 J/簇集素(clusterin)的代谢,PONs 和其他 HDL 相关酶诸如血小板激活因子乙酰水解酶(PAF- AH)和卵磷脂-胆固醇乙酰转化酶的各自作用,HDL 组分和急性期条件下活性的改变;饮食和环境对 PONs 的调节作用以及 PON 在动脉粥样硬化动脉壁的实际效应均可能影响其作用的表达。这些相互作用的环节将是今后研究的主要方向;而更为关键的是需要明确 PON 的生理性底物,才能准确判定 PON 的活性,进而探索其与冠心病等心血管疾病的关联及发生机制,为临床提供新的诊疗方法。

参考文献

- [1] Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, et al. Paraoxonase and coronary heart disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 1998, **9**: 319- 324
- [2] Furlong CE, Costa LG, Hassett C, et al. Human and rabbit paraoxonases: purification, cloning, sequencing, mapping and role of polymorphism in organophosphate detoxification[J]. *Chem Biol Interact*, 1993, **87**: 35- 48
- [3] Josse D, Xie W, Renault F, et al. Identification of residues essential for human paraoxonase (PON1) arylesterase/organophosphatase activities[J]. *Biochemistry*, 1999, **38**(9): 2 816- 825
- [4] Aynacioglu AS, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, et al. Paraoxonase 1 Mutations in a Turkish Population[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999, **157**(3): 174- 177
- [5] Sanghera DK, Saha N, Kamboh MI. The codon 55 polymorphism in the paraoxonase 1 gene is not associated with the risk of coronary heart disease in Asian Indians and Chinese[J]. *Atherosclerosis*, 1998, **136**(2): 217- 223
- [6] Sanghera DK, Saha N, Aston CE, et al. Genetic polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary heart disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**(6): 1 067- 073
- [7] Zama T, Murata M, Matsubara Y, et al. A 192Arg Variant of the Human paraoxonase (HUMPONA) gene polymorphism is associated with an increased risk for coronary artery disease in the Japanese[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 3 565- 569
- [8] Singh S, Verma M, Nain CK, et al. Paraoxonase polymorphism in northwestern Indians[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1998, **36**(10): 545- 548
- [9] Serrato M, Marian AJ. A variant of human paraoxonase/ arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease[J]. *J Clin Invest*, 1995, **96**(6): 3 005- 008
- [10] Mackness B, Mackness MI, Arrol S, et al. Effect of the molecular

- polymorphisms of human paraoxonase (PON1) on the rate of hydrolysis of paraoxon[J]. *Br J Pharmacol*, 1997, **122**(2): 265–268
- [11] Cao H, Girard Globa A, Berthezene F, et al. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation is independent of its esterase activity towards paraoxon and is unaffected by the Q–T> R genetic polymorphism[J]. *J Lipid Res*, 1999, **40**(1): 133–139
- [12] Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. Paraoxonase inhibits high–density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase[J]. *J Clin Invest*, 1998, **101**(8): 1581–1590
- [13] Shin DM, Gu LJ, Xia YR, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis[J]. *Nature*, 1998, **394**: 284–287
- [14] Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Lack of protection against oxidative modification of LDL by avian HDL[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, **247**(2): 443–446
- [15] Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Polymorphisms of paraoxonase genes and low–density lipoprotein lipid peroxidation[J]. *Lancet*, 1999, **353**(9151): 468–469
- [16] Mackness B, Mackness MI, Arrol S, et al. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification[J]. *FEBS Lett*, 1998, **423**(1): 57–60
- [17] Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, et al. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants[J]. *Free Radic Biol Med*, 1999, **26**(7–8): 892–904
- [18] Aviram M, Billecke S, Sorenson R, et al. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18**(10): 1617–1624
- [19] Pati N, Pati U. Paraoxonase gene polymorphism and coronary artery disease in Indian subjects[J]. *Int J Cardiol*, 1998, **66**(2): 165–168
- [20] Pfohl M, Koch M, Enderle MD, et al. Paraoxonase 192 Gln/Arg gene polymorphism, coronary artery disease, and myocardial infarction in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 1999, **48**(3): 623–627
- [21] Ko YL, Ko YS, Wang SM, et al. The Gln–Arg 191 polymorphism of the human paraoxonase gene is not associated with the risk of coronary artery disease among Chinese in Taiwan[J]. *Atherosclerosis*, 1998, **141**(2): 259–264
- [22] Ombres D, Pannitteri G, Montali A, et al. The Gln–Arg192 polymorphism of human paraoxonase gene is not associated with coronary artery disease in Italian patients[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18**(10): 1611–1616
- [23] Karakaya A, Ibis S, Kural T, et al. Serum paraoxonase activity and phenotype distribution in Turkish subjects with coronary heart disease and its relationship to serum lipids and lipoproteins[J]. *Chem Biol Interact*, 1999, **118**(3): 193–200
- [24] Antikainen M, Murtomaki S, Syvanne M, et al. The Gln–Arg191 polymorphism of the human paraoxonase gene (HUMPONA) is not associated with the risk of coronary artery disease in Finns[J]. *J Clin Invest*, 1996, **98**(4): 883–885
- [25] Saha N, Roy AC, Teo SH, et al. Influence of serum paraoxonase polymorphism on serum lipids and apolipoproteins[J]. *Clin Genet*, 1991, **40**(4): 277–282
- [26] Hermann SM, Blanc H, Poirier O, et al. The Gln/Arg polymorphism of human paraoxonase (PON 192) is not related to myocardial infarction in the ECTIM Study[J]. *Atherosclerosis*, 1996, **126**(2): 299–303
- [27] Schmidt H, Schmidt R, Niederkorn K, et al. Paraoxonase PON1 polymorphism leu–Met54 is associated with carotid atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study[J]. *Stroke*, 1998, **29**(10): 2043–2048
- [28] Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase[J]. *Gen Pharmacol*, 1998, **31**(3): 329–336
- [29] Paragh G, Seres I, Balogh Z, et al. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia[J]. *Nephron*, 1998, **80**(2): 166–170
- [30] Sutherland WH, Walker RJ, de Jong SA, et al. Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**(5): 1340–1347
- [31] Feingold KR, Memon RA, Moser AH, et al. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response[J]. *Atherosclerosis*, 1998, **139**(2): 307–315
- [32] Ayub A, Mackness MI, Arrol S, et al. Serum paraoxonase after myocardial infarction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**(2): 330–335
- [33] Laplaud PM, Dantoine T, Chapman MJ. Paraoxonase as a risk marker for cardiovascular disease: facts and hypotheses[J]. *Clin Chem Lab Med*, 1998, **36**(7): 431–441

(1999–08–01 收到, 2000–01–08 修回)

(此文编辑 朱雯霞)