

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2006)14-06-0524-05

对氧磷酶 2 基因 311 Cys/Ser 多态性与
2 型糖尿病合并大血管病变的相关性戚 丽¹, 路 中¹, 董砚虎²

(1. 潍坊医学院临床学院, 山东省潍坊市 261042; 2. 青岛市内分泌糖尿病研究所暨医院, 山东省青岛市 266071)

[关键词] 内科学; 基因多态性与大血管病变的相关性; 聚合酶链反应限制片段多态性; 对氧磷酶 2; 2 型糖尿病; 大血管病变

[摘要] 目的 探讨对氧磷酶 2 基因 311 Cys/Ser 多态性与山东青岛地区 2 型糖尿病患者合并大血管病变的关系。方法 通过抽提基因组 DNA 并应用聚合酶链反应扩增包含对氧磷酶 2 基因 311 位点的基因片段, 然后应用聚合酶链反应限制片段多态性技术检测对氧磷酶 2 基因 311 Cys/Ser 多态性在 2 型糖尿病合并大血管病变组、单纯 2 型糖尿病组以及正常对照组的基因频率。结果 山东青岛地区人群存在对氧磷酶 2 基因 311 Cys/Ser 多态性。2 型糖尿病合并大血管病变组对氧磷酶 2 基因的 3 种基因型(CC、CS、SS)的构成比与单纯 2 型糖尿病组和正常对照组比较差异具有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), S 等位基因频率较单纯 2 型糖尿病组和正常对照组显著增高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 携带 S 等位基因的个体患糖尿病大血管病变的风险为非携带者的 2.932 倍; 对氧磷酶 2 基因 311 Cys/Ser 多态性不同基因型亚组间血脂水平无明显差异。结论 在山东青岛地区人群中, 对氧磷酶 2 基因 311 Cys/Ser 多态性与 2 型糖尿病合并大血管病变具有相关性, 其 S 等位基因可能是该地区 2 型糖尿病合并大血管病变的危险因素之一。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Association of Paraoxonase 2 Gene 311 Cys/Ser Polymorphism with Macrovascular Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

QI Li¹, LU Zhong¹, and DONG Yan-Hu²

(1. Clinical Institute of Weifang Medical University, Weifang 261042, China; 2. Qingdao Endocrine & Diabetic Institute and Hospital, Qingdao 266071, China)

[KEY WORDS] Paraoxonase 2; Type 2 Diabetes Mellitus; Macrovascular Disease; Gene Polymorphism; Allele Frequency

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between paraoxonase 2 gene 311 Cys/Ser polymorphism and macrovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients. **Methods** A case-control study of 272 subjects (including randomly selected 183 type 2 diabetes mellitus patients with or without macrovascular disease and 89 healthy controls) was performed. Genomic DNA was extracted from the subjects' peripheral blood leukocytes. The paraoxonase 2 gene 311 Cys/Ser polymorphism was determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis with DdeI digestion. **Results** Paraoxonase 2 gene 311 Cys/Ser polymorphism was detected in population of Qingdao. The genotype distribution (CC, CS and SS) of paraoxonase 2 gene 311 Cys/Ser polymorphism showed significant differences between type 2 diabetes mellitus complicated with macrovascular disease group and the other two groups (type 2 diabetes mellitus group & healthy group), the former had significantly higher S allele frequency ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The ratio of diabetic macrovascular disease, if S allele existed, increased 2.932 times. Levels of serum lipids in different genotypes of paraoxonase 2 gene 311 Cys/Ser in cases showed no evident differences. **Conclusions** The paraoxonase 2 gene 311 Cys/Ser polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus complicated with macrovascular disease in Qingdao's population. S allele may be a risk factor for type 2 diabetes mellitus complicated with macrovascular disease.

糖尿病大血管病变是糖尿病患者致死、致残的最主要原因之一, 也是增加糖尿病治疗经费的重要

因素^[1,2]。其中, 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 大血管病变的发生为遗传和环境因素共同作用的结果, 遗传因素在疾病发生中起重要作用。近年来, 广大学者对糖尿病大血管病变的易感基因展开研究, 其中对氧磷酶(paraoxonase, PON) 基因家族与 T2DM 大血管病变的关系日益受到重视^[3]。现已证实, PON 基因家族参与脂过氧化物降解、高密度脂

[收稿日期] 2005-10-13

[修回日期] 2006-05-16

[作者简介] 戚丽, 硕士研究生, 助教, 医师, 研究方向为糖尿病分子生物学及临床相关性研究, E-mail 为 lq11031104@126.com。路中, 硕士研究生, 讲师, 主治医师, 主要从事内分泌疾病的临床研究。通讯作者董砚虎, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事内分泌疾病的基础及临床研究。

蛋白的抗氧化作用和免疫炎症反应^[4]。因此,探讨其与血管病变发生机制的相关研究成了研究者关注的热点领域。研究发现,PON1 和 PON2 基因多态性与大血管病变均有关系。其中 PON2 基因目前发现存在两种基因多态性,分别为 148A/G (Ala/Gly) 和 311C/S (Cys/Ser)^[5],且 PON2 148G 与 311C 存在近乎完全的连锁不平衡^[6];而对于其表达产物在体内的生理功能目前仍未明确,但与血糖、脂蛋白以及动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)密切相关^[7],并在 T2DM 的慢性并发症发生中起重要作用。本研究对山东青岛地区汉族正常人群、单纯 T2DM 患者、T2DM 合并大血管病变患者进行 PON2 基因 311 Cys/Ser 多态性检测,以探讨该基因多态性与 T2DM 合并大血管病变的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究共收集 272 例无血缘关系的山东青岛地区汉族人作为研究对象。T2DM 患者从门诊及住院患者中随机采集,符合世界卫生组织糖尿病诊断标准(1999 年),根据有无并发症分为单纯 T2DM 组和 T2DM 合并大血管病变组;正常对照组为同期体检健康成人。所有受检者均于采血前 15 天停用影响脂代谢的食物和药物。单纯 T2DM 组 93 例,男 44 例,女 49 例,年龄 56.6 ± 7.0 岁,经询问病史、体检、实验室检查及心电图、颅脑 CT 和(或)MRI 扫描、下肢动脉彩色多普勒超声等辅助检查排除心脑血管、下肢动脉硬化等大血管病变及各种糖尿病微血管病变。T2DM 合并大血管病变组 90 例,男 39 例,女 51 例,年龄 62.1 ± 9.3 岁,经询问病史、体检、实验室检查、心电图及运动负荷试验、颅脑 CT 和(或)MRI 扫描、下肢动脉彩色多普勒超声等辅助检查确诊。大血管病变确定依据:参照 1979 年国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组的报告所规定的冠心病诊断标准,排除非冠状动脉性血液动力学改变引起的缺血;④全国第四届脑血管病学术会议修订的各类脑血管病的诊断标准^[8],并经 CT 或 MRI 证实;④下肢缺血性临床表现(间歇性跛行、缺血性疼痛及坏疽等),经彩色多普勒超声检查示动脉血管壁动脉硬化斑块或血栓形成。正常对照组 89 例,男 35 例,女 54 例,年龄 57.9 ± 6.8 岁,无糖尿病和心脑血管疾病家族史,排除糖尿病等内分泌代谢疾病、心脑血管疾病、肝肾疾病及感染性疾病,心电图及实验室检查均正常。

1.2 DNA 提取

2% EDTA 抗凝全血 300 μ L,采用 Promega 公司的全血 DNA 抽提试剂盒,抽提基因组 DNA。

1.3 聚合酶链反应

上游引物 5'-GTGACATGCATGTACGGTGG-3',下游引物 5'-TAAGTTATCGCACITTCATGCC-3'。总反应体系 50 μ L,去离子水 30.7 μ L,10 \times PCR 缓冲液 5.0 μ L,4dNTP 5.0 μ L,下游引物 1.0 μ L,上游引物 1.0 μ L,25 mmol/L MgCl₂ 3.0 μ L,模板 DNA 4.0 μ L。反应条件为 94 $^{\circ}$ C 预变性 3 min,将温度降至 72 $^{\circ}$ C,于 Eppendorf 管中加入 Taq DNA 聚合酶 0.3 μ L,94 $^{\circ}$ C 变性 60 s,55 $^{\circ}$ C 退火 60 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 60 s,35 个循环后,72 $^{\circ}$ C 延伸 8 min。PCR 扩增产物片段长度为 241 bp,应用 2% 琼脂糖凝胶电泳分离,在凝胶成像分析系统中观察结果。

1.4 限制片长多态性检测

取限制性内切酶 Dde iv1.0 μ L,去离子水 6.8 μ L,10 \times 酶切缓冲液 2.0 μ L,乙酰化牛血清蛋白 0.2 μ L,PCR 扩增产物 10.0 μ L,37 $^{\circ}$ C 水浴 3 h,使之充分酶解。取酶切产物 10 μ L,与 2 μ L 溴酚兰混匀后上样于 3% 琼脂糖凝胶中,并加 PCR 标记 10 μ L,在 Tris-硼酸电泳缓冲液中,80 V 电压开始电泳,3 h 后取出凝胶,于凝胶成像分析系统中观察结果。

1.5 统计学处理

根据 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律估计等位基因频率,确认研究样本的群体代表性。用基因计数法计算各组基因型频率及等位基因频率。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用单因素方差分析,并作两两比较。各组间基因型构成比及等位基因频率的比较应用 χ^2 检验,并进行危险度分析。应用 Spearman 等级相关分析研究两变量之间的相关性并用 Logistic 回归进行风险因素分析。检验水准 α 设为 0.05,采用 SPSS10.0 统计软件进行统计。

2 结果

2.1 临床资料比较

各组间性别分布均衡($P < 0.05$)。T2DM 合并大血管病变组年龄显著高于其他两组($P < 0.01$)。T2DM 合并大血管病变组腰围、腰臀比、收缩压、舒张压、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白及糖化血红蛋白显著高于正常对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),高密度脂蛋白显著低于正常对照组($P < 0.01$);单纯 T2DM 组腰围、腰臀比、体质指数、收缩压、舒张压、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度

脂蛋白及糖化血红蛋白显著高于正常对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 高密度脂蛋白显著低于正常对照组 ($P < 0.05$); T2DM 合并大血管病变组收缩压、甘油三酯、低密度脂蛋白显著高于单纯 T2DM 组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1. 各组临床资料比较

指 标	正常对照组	单纯 T2DM 组	T2DM 合并 大血管病变组
例数 (例)	89	93	90
男/女 (例)	35/54	44/49	39/51
年龄 (岁)	57.9 ± 6.8	56.6 ± 7.0	62.1 ± 9.3 ^{bd}
腰围 (cm)	83.25 ± 8.89	87.92 ± 8.50 ^b	89.23 ± 10.31 ^b
腰臀比	0.86 ± 0.06	0.90 ± 0.06 ^b	0.91 ± 0.06 ^b
体质指数 (kg/m ²)	24.32 ± 2.61	25.96 ± 3.11 ^b	25.46 ± 3.91
收缩压 (mmHg)	123.88 ± 13.85	133.66 ± 15.25 ^b	140.67 ± 20.34 ^{bc}
舒张压 (mmHg)	80.11 ± 8.08	84.68 ± 8.99 ^b	85.61 ± 9.88 ^b
空腹血糖 (mmol/L)	4.99 ± 0.67	8.79 ± 2.57 ^b	9.26 ± 2.40 ^b
甘油三酯 (mmol/L)	1.29 ± 0.86	1.94 ± 1.32 ^b	2.45 ± 2.19 ^{bc}
总胆固醇 (mmol/L)	4.85 ± 1.11	5.31 ± 1.25 ^a	5.29 ± 1.21 ^a
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.65 ± 0.43	1.48 ± 0.42 ^a	1.39 ± 0.38 ^b
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.75 ± 0.70	3.06 ± 1.00 ^a	3.46 ± 1.02 ^{bc}
糖化血红蛋白	5.16% ± 0.45%	8.45% ± 1.94% ^b	9.20% ± 2.36% ^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与单纯 T2DM 组比较。

2.2 对氧磷酶 2 311Cys/Ser 基因型

目的 DNA 片段长度为 241 bp, 酶切后产生 99 bp 和 142 bp 两条带, 如存在 Cys → Ser 变异 ($G \rightarrow C$ 转换), 酶切后 142 bp 条带则呈现 75 bp、67 bp 两条碱基片段。因而纯合子 CC 型为 99 bp 和 142 bp 两条带, 纯合子 SS 型为 99 bp、75 bp、67 bp 三条带, 杂合

子 CS 型为 99 bp、142 bp、75 bp、67 bp 四条带(图 1)。

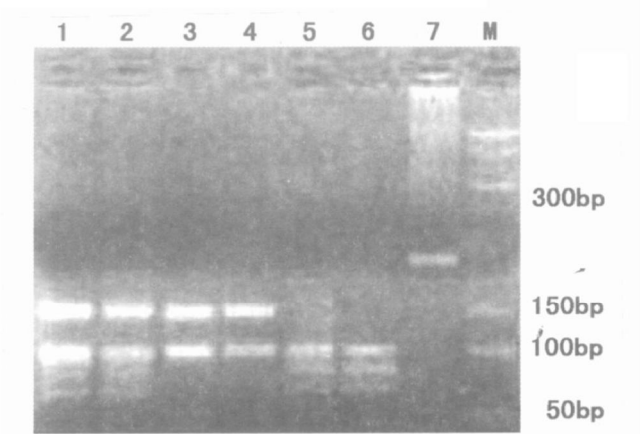


图 1. 对氧磷酶 2 311 Cys/Ser 基因聚合酶链反应扩增产物及酶切后电泳结果 M 为 marker, 1、2 为杂合子 CS 型, 3、4 为纯合子 CC 型, 5、6 为纯合子 SS 型, 7 为目的 DNA 片段。

2.3 对氧磷酶 2 311 Cys/Ser 基因型和等位基因频率分布

各组 PON2 311 Cys/Ser 等位基因频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律, 提示样本具有人群代表性。T2DM 合并大血管病变组 PON2 基因 311 位点多态性以 SS 基因型占优势。T2DM 合并大血管病变组与正常对照组及单纯 T2DM 组比较各基因型 (SS、CS、CC) 分布差异均有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 但单纯 T2DM 组与正常对照组比较各基因型分布差异无显著性 ($P < 0.05$)。S 等位基因频率在 T2DM 合并大血管病变组明显高于其他两组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), C 等位基因频率在 T2DM 合并大血管病变组明显低于其他两组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

表 2. 对氧磷酶 2 311 Cys/Ser 基因型和等位基因频率分布

分 组	n	基因型 (例)			等位基因频率	
		CC	CS	SS	C	S
正常对照组	89	20 (22.5%)	38 (42.7%)	31 (34.8%)	43.8%	56.2%
单纯 T2DM 组	93	12 (12.9%)	48 (51.6%)	33 (35.5%)	38.7%	61.3%
T2DM 合并大血管病变组	90	6 (6.7%) ^{ab}	35 (38.9%) ^{ab}	49 (54.4%) ^{ab}	26.1% ^{ab}	73.9% ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组和单纯 T2DM 组比较。

2.4 2 型糖尿病合并大血管病变危险因素的 Logistic 回归分析

以 T2DM 合并大血管病变为应变量, Spearman 等级相关分析中与 T2DM 合并大血管病变显著相关的变量如年龄、腰臀比、收缩压、舒张压、空腹血糖、甘油三酯、高密度脂蛋白、PON2 311 基因型为协变

量, 进行非条件多因素 Logistic 回归分析, 结果显示年龄、腰臀比、收缩压、空腹血糖、甘油三酯和 PON2 311 (CS+ SS) 基因型 (即 S 等位基因携带者) 是 T2DM 合并大血管病变的独立危险因素。其中携带 S 等位基因的个体患糖尿病大血管病变的风险为非携带者的 2.932 倍。

2.5 不同基因型亚组血脂水平

性差异($P > 0.05$), 见表 4。

三组不同基因型亚组间血脂水平比较均无显著

表 3. 2 型糖尿病合并大血管病变危险因素的 Logistic 回归分析

危险因素	回归系数	回归系数标准误	P	OR	95% CI
年龄 (岁)	0.068	0.020	0.001	1.070	1.029~ 1.112
腰臀比	5.401	2.744	0.049	221.657	1.024~ 47 985.40
收缩压 (mmHg)	0.020	0.009	0.033	1.020	1.002~ 1.039
空腹血糖 (mmol/L)	0.283	0.058	0.000	1.327	1.183~ 1.488
甘油三酯 (mmol/L)	0.161	0.076	0.033	1.175	1.013~ 1.363S
等位基因	1.076	0.537	0.045	2.932	1.023~ 8.402

表 4. 不同基因型亚组血脂水平 (mmol/L)

指标	正常对照组			单纯 T2DM 组			T2DM 合并大血管病变组		
	CC	CS	SS	CC	CS	SS	CC	CS	SS
甘油三酯	1.08 ± 0.53	1.17 ± 0.61	1.52 ± 0.94	2.13 ± 1.81	1.83 ± 1.13	2.04 ± 1.39	2.57 ± 0.75	1.86 ± 0.70	2.43 ± 1.61
总胆固醇	4.71 ± 1.09	4.95 ± 1.12	4.82 ± 1.14	5.46 ± 0.88	5.25 ± 1.24	5.30 ± 1.27	5.95 ± 1.94	5.45 ± 1.24	5.10 ± 1.05
高密度脂蛋白	1.59 ± 0.40	1.75 ± 0.47	1.56 ± 0.40	1.40 ± 0.39	1.52 ± 0.43	1.45 ± 0.41	1.36 ± 0.49	1.47 ± 0.38	1.34 ± 0.36
低密度脂蛋白	2.74 ± 0.70	2.78 ± 0.56	2.72 ± 0.85	3.45 ± 0.77	3.06 ± 1.05	2.93 ± 0.98	3.96 ± 1.89	3.63 ± 1.06	3.28 ± 0.81

3 讨论

研究发现多种基因多态性与 T2DM 大血管病变的发生有关, 其中位于人类染色体 7q21.3~ q22.1 的 PON 基因家族(PON1、PON2、PON3) 是近年的研究热点^[9]。对于 PON2 基因的研究中发现, 它是一个在位置与结构上均与 PON1 类似的基因, 全长共 39 718 bp, 包括 9 个外显子和 8 个内含子。目前 PON2 研究大多是应用分子生物学技术对目的基因进行转录、翻译, PON2 mRNA 较之 PON1 分布更为广泛, 在心肌、脑、胰腺、肝、骨骼肌等组织中均有表达, 具有多型 mRNA。PON2 在胰腺的表达与 T2DM 有特殊的关联性, 并且在心肌、骨骼肌中 PON2 均有较高的水平, 提示 PON2 酶蛋白可能在外周血糖的利用上发挥重要作用^[10]。Hegele 等认为 PON2 基因多态性可能影响糖尿病患者的血糖代谢和血脂代谢, 并将 PON2 基因称为糖尿病的修饰基因。

本研究采用病例对照研究设计, 选取山东青岛地区无血缘关系的汉族人群作为研究对象, 探讨该基因多态性与 T2DM 合并大血管病变的相关性及其相互影响, 以明确 T2DM 患者大血管病变发病的遗传倾向。关于该基因多态性与冠心病、缺血性脑卒中及 T2DM 合并大血管病变的关系已在多种族和多地区中得到证实, 但各种族和各地区的报道不同, 有

所差异^[6,11]。本研究结果发现, 山东青岛地区汉族人群中存在 PON2 311 Cys/Ser 基因多态性, 有 CC、CS、SS 三种基因型, C、S 两种等位基因。单纯 T2DM 组基因型及等位基因频率分布与正常对照组相比差异无显著性($P < 0.05$); T2DM 合并大血管病变组基因型及等位基因频率分布与正常对照组及单纯 T2DM 组比较均有显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), S 等位基因频率明显增高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。PON2 311 Cys/Ser 基因多态性与 T2DM 合并大血管病变具有相关性, 携带 S 等位基因与 T2DM 患者并发大血管病变的危险性增高相关。

国外报道 PON2 基因多态性可影响血脂和血浆脂蛋白水平^[12]。研究显示 PON2 基因 C 等位基因(CC> CS> SS) 与血清总胆固醇、载脂蛋白 A1 水平显著增高相关。但是本研究发现 PON2 311 基因 Cys/Ser 多态性不同基因型亚组间血脂水平均无明显差异, 提示该人群 PON2 基因多态性对 T2DM 合并大血管病变的影响不是通过血脂等传统的危险因素调节的^[13], 它们的基因产物可能通过其他途径影响动脉粥样硬化的发生, 其作用机理有待进一步研究。由于越来越多的证据支持 PON2 能保护低密度脂蛋白不发生氧化修饰, 降低体内氧化型低密度脂蛋白水平, 预防动脉粥样硬化的发生及减缓其进程, 因此考虑 PON 基因不同位点的等位基因的变异可能决

定着个体对低密度脂蛋白氧化的易感性^[14]。

对氧磷酶(PON)基因变异在动脉粥样硬化进程中占有重要地位,但各研究结果并不一致,造成各研究结果的差异可能有如下原因: PON 基因在多个位点存在变异,研究基因簇的多态性可能为解释 PON 活性在个体间的差异提供更为有意义的依据;

④研究的人群所处的地理环境、饮食习惯及种族差异均会影响 PON 基因型的分布和 PON 的活性,PON 基因型并不能完全反映酶的活性及浓度;目前各研究采用的方法不尽相同,在方法选择和样本大小等方面存在很多差异,且以病例对照或回顾性分析为主,不如前瞻性随机对照研究具有说服力,使研究结果受到挑战;④PON 基因家族各成员均参与动脉粥样硬化的形成,但可能作用于脂蛋白氧化的不同时期,亦可能以一种复杂的方式发挥作用。

故研究 PON 基因与糖尿病合并大血管病变的相关性具有重要意义。通过检测基因型筛查糖尿病患者中的高危人群,对早期发现和及时防治慢性并发症有重要意义。进一步的研究应进行大规模流行病学调查,并注意 PON 各基因与大血管病变各种临床表现型的关系。今后还应着重于 PON 基因产物在人体中的生理、病理作用和影响环节以及基因连锁性方面的研究,并致力于识别 PON 的生理底物并阐明其催化活性的机制^[15]。

[参考文献]

[1] American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes[J]. *Diabetes*

Care, 2000, **23** (Suppl 1): 20-23

- [2] 李悦梅,陈慧芳,杨永宗. 国际动脉粥样硬化学会预防动脉粥样硬化性心血管疾病临床指南(摘要)[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, **11** (5): 484-492
- [3] Su SY, Chen JH, Huang JF, Wang XL, Zhao JG, Shen Y, et al. Paraoxonase gene cluster variations associated with coronary heart disease in Chinese Han women[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2005, **118** (14): 1 167-174
- [4] Sanghera DK, Aston CE, Saha N, Kamboh ML. DNA polymorphisms in two paraoxonase genes (PON1 and PON2) are associated with the risk of coronary heart disease[J]. *Am J Hum Genet*, 1998, **62** (1): 36-44
- [5] Mochizuki H, Scherer SW, Xi T, Nickle DC, Majer M, Huizenga JJ, et al. Human PON2 gene at 7q21.3: cloning, multiple mRNA forms, and missense polymorphisms in the coding sequence[J]. *Gene*, 1998, **213** (1-2): 149-157
- [6] Boright AP, Connelly PW, Brunt JH, Scherer SW, Tsui LC, Hegele RA. Genetic variation in paraoxonase-1 and paraoxonase-2 is associated with variation in plasma lipoproteins in Alberta Hutterites[J]. *Atherosclerosis*, 1998, **139** (1): 131-136
- [7] Hegele RA. Paraoxonase genes and disease[J]. *Ann Med*, 1999, **31** (3): 217-224
- [8] 王新德. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, **29** (6): 379
- [9] Wang XL, Fan ZJ, Huang JF, Su SY, Zhao JG, Gu DF. Polymorphisms Screening of PON Gene Cluster[J]. *Yi Chuan*, 2005, **27** (4): 539-543
- [10] Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. The paraoxonase gene family and coronary heart disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2002, **13** (4): 357-362
- [11] Sodeyama N, Yamada M, Itoh Y, Suematsu N, Matsushita M, Otomo E, et al. No association of paraoxonase gene polymorphism with atherosclerosis or Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1999, **53** (5): 1 146-148
- [12] Hegele RA, Harris SB, Connelly PW, Hanley AJ, Tsui LC, Zinman B, et al. Genetic variation in paraoxonase-2 is associated with variation in plasma lipoproteins in Canadian Ojib-Cree[J]. *Clin Genet*, 1998, **54** (5): 394-399
- [13] 姜德谦,文丹,方臻飞,祁述善. 脂蛋白(a)水平与冠状动脉病变严重程度关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2000, **8** (1): 58-60
- [14] Van Himbergen T, Roest M, De Waart F, De Graaf J, Voorbij H, Van Tits L, et al. Paraoxonase genotype, LDL-oxidation and carotid atherosclerosis in male life-long smokers[J]. *Free Radic Res*, 2004, **38** (6): 553-560
- [15] Li HL, Liu DP, Liang CC. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases[J]. *J Mol Med*, 2003, **81** (12): 766-779

(此文编辑 文玉珊)