

对氧磷酶 1 192 Gln/Arg 和对氧磷酶 2 311 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 261031; 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; 对氧磷酶 1; 对氧磷酶 2; 2 型糖尿病; 基因多态性; 大血管病变

[摘要] 目的 探讨对氧磷酶 1 基因 192 Gln/Arg 和对氧磷酶 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检测对氧磷酶 1 192 Gln/Arg 和对氧磷酶 2 311 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。联合分析两种基因变异在 2 型糖尿病合并大血管病变的发病中有无协同效应。结果 山东青岛地区人群存在对氧磷酶 1 192 Gln/Arg 和对氧磷酶 2 311 Cys/Ser 多态性。2 型糖尿病合并大血管病变组与单纯 2 型糖尿病组和正常对照组比较对氧磷酶 1 的 3 种基因型(QQ、QR、RR)的构成比差异无显著性, 而对氧磷酶 2 的 3 种基因型(CC、CS、SS)的构成比差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), S 等位基因频率较其他两组显著增高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。联合分析发现对氧磷酶 2 311 S 等位基因是 2 型糖尿病合并大血管病变的独立危险因素, 当对氧磷酶 2 311 S 等位基因与对氧磷酶 1 192 R 等位基因并存时, 患 2 型糖尿病合并大血管病变的相对危险度明显增加(OR= 49.494, 95% CI 为 0.907~ 2701.872)。结论 在山东青岛地区人群中, 对氧磷酶 2 311 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。当同时检测出对氧磷酶 1 192 R 等位基因时对 2 型糖尿病合并大血管病变更具有预测或诊断价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Association of Paraoxonase-1 192 Gln/Arg and Paraoxonase-2 311 Cys/Ser Gene Polymorphisms with Macrovascular Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

QI Li¹, LU Zhong¹, and DONG Yan-Hu²

(1. Clinical Institute of Wefang Medical University, Wefang 261031, China; 2. Qingdao Endocrine & Diabetic Institute and Hospital, Qingdao 266071, China)

[KEY WORDS] Paraoxonase-1; Paraoxonase-2; Type 2 Diabetes Mellitus; Gene Polymorphism; Macrovascular Disease; Allele Frequency

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between paraoxonase-2 gene 311 Cys/Ser polymorphism and macrovascular disease in combination with paraoxonase-1 gene 192 Gln/Arg polymorphism in type 2 diabetes mellitus patients. **Methods**

A case-control study of 272 Chinese subjects was performed. Genomic DNA was extracted from the subjects' peripheral blood leukocytes. The paraoxonase-1 gene 192 Gln/Arg and paraoxonase-2 gene 311 Cys/Ser polymorphisms were determined by PCR analysis. In addition, the association was investigated between paraoxonase-2 gene 311 Cys/Ser polymorphism and macrovascular disease in combination with paraoxonase-1 gene 192 Gln/Arg polymorphism in control group and type 2 diabetes mellitus complicated with macrovascular disease group. **Results** Paraoxonase-1 gene 192 Gln/Arg and paraoxonase-2 gene 311 Cys/Ser polymorphisms were detected in population of Qingdao. The genotype distribution (QQ, QR and RR) of paraoxonase-1 gene 192 Gln/Arg polymorphism showed no significant differences between type 2 diabetes mellitus complicated with macrovascular disease group and the other two groups (type 2 diabetes mellitus group & healthy subjects). But 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, the former had a significantly higher S allele frequency ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The linkage analysis of paraoxonase-2 gene 311 Cys/Ser and paraoxonase-1 gene 192 Gln/Arg gene polymorphisms further emphasized that paraoxonase-2 gene 311 S allele was an independent risk factor leading to type 2 diabetes mellitus complicated with macrovascular disease. When both of the paraoxonase-2 gene 311 S allele and the paraoxonase-1 gene 192 R allele existed, the OR of paraoxonase-2 gene 311 S allele for type 2 diabetes mellitus complicated with macrovascular disease was significantly higher (OR= 49.494, 95% CI: 0.907~ 2701.872). **Conclusions** The paraoxonase-2 gene 311 Cys/Ser polymor

[收稿日期] 2007-05-08

[修回日期] 2007-08-01

[作者简介] 戚丽, 硕士研究生, 主治医师, 讲师, 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, 主治医师, 讲师, 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。

-phism 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. Meanwhile, detecting the paraoxonase 1 gene 192 R allele may provide a more precise method to predict or diagnose type 2 diabetes mellitus complicated with macrovascular disease.

对氧磷酶(paraoxonase, PON)基因家族与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)大血管病变的关系日益受到重视^[1]。PON基因家族主要有PON-1、PON-2、PON-3 3个成员,编码PON的基因紧密相连,在人类定位于第7对染色体短臂上(7q21.3~22.1)^[2]。现已证实PON基因家族及其酶活性参与脂质过氧化物的降解、高密度脂蛋白的抗氧化作用和免疫炎症反应^[3,4]。研究发现,PON-1、PON-2基因多态性与大血管病变均有关系,并且相互影响^[5],最近提出PON酶的活性能影响T2DM患者动脉粥样硬化及大血管病变发生的程度和严重性^[6]。并且PON等位基因与PON基因家族中的其它基因突变或是在第7对染色体上的其它基因存在连锁不平衡性^[2],目前认为基因连锁不平衡在基因导致疾病发生发展过程中起主要作用。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PON-1 192 Gln/Arg和PON-2 311 Cys/Ser基因多态性的检测,以探讨其与T2DM合并大血管病变的关系,并对该人群进行两基因多态性的联合分析,以确定其易感基因型,为筛选T2DM合并大血管病变的高危人群提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

收集272例无血缘关系的山东省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WHO(1999年)糖尿病诊断标准。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;T2DM合并大血管病变组90例,男39例,女51例,年龄 62.1 ± 9.3 岁。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^[7],并经CT或MRI证实;④下肢缺血性临床表现,经彩色多普勒超声检查示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,并排除其他疾病。记录以上研究对象的年龄、性别等指标,测量身高、体重、腰围、臀围、血压、血脂、空腹血糖、糖化血红蛋白等临床生物化学指标,计算体质指数和腰臀比。

1.2 对氧磷酶 1 192 Gln/Arg 和对氧磷酶 2 311 Cys/Ser基因多态性分析

2% EDTA 抗凝全血 300 μ L,用 Promega 公司的全血 DNA 抽提试剂盒抽提基因组 DNA。双引物竞争 PCR 法检测 PON-1 192 Gln/Arg 基因:共同引物为 5'-GTG AGC CCA GAT ATG TGA GCA C-3',野生型引物为 5'-CCC AAA TAC ATC TCC CAG GAC T-3',突变型引物为 5'-CCC AAA TAC ATC TCC CAG GAC C-3'。每一份模板 DNA 取无菌 0.5 mL Eppendorf 管 2 只,一管加入共同引物和野生型引物,另一管加入共同引物和突变型引物,总反应体系 30 μ L,去离子水 21.5 μ L,10 $\times$ PCR 缓冲液 3.0 μ L,dNTPs 1.0 μ L,下游引物 0.5 μ L,上游引物 0.5 μ L,25 mmol/L MgCl₂ 2.0 μ L,模板 DNA 1.0 μ L。反应条件为 94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min 后,于每一 Eppendorf 管中加入 Taq DNA 聚合酶 0.3 μ L,94 $^{\circ}$ C 变性 45 s $\rightarrow$ 58 $^{\circ}$ C 退火 45 s $\rightarrow$ 72 $^{\circ}$ C 延伸 60 s,35 个循环后,72 $^{\circ}$ C 延伸 8 min。PCR 结束后,将扩增产物置于 4 $^{\circ}$ C 冰箱冷却,取 PCR 扩增产物 10 μ L,与 2 μ L 溴酚兰混匀后上样于 2% 琼脂糖凝胶中,将每一份模板 DNA 的野生型扩增产物与突变型扩增产物按次序并列加样以便直接读取样本的基因型,加 DNA 标准分子量参照剂 10 μ L 及相应染液确定扩增片段是否为目的片段,在 Tris-硼酸电泳缓冲液中,100 V 电压条件下电泳 90 min 后取出凝胶,在凝胶成像分析系统中观察结果。PCR-RFLP 检测 PON-2 311 Cys/Ser 基因型:上游引物为 5'-GTG ACA TGC ATG TAC GGT GG-3',下游引物为 5'-TAA GTT ATC GCA CTT TCA TGC G-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,dNTPs 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 后,将温度降至 72 $^{\circ}$ C 时,于 Eppendorf 管中加入 Taq DNA 聚合酶 0.3 μ L,94 $^{\circ}$ C 变性 60 s $\rightarrow$ 55 $^{\circ}$ C 退火 60 s $\rightarrow$ 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,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。取限制性内切酶 Dde iv1.0 μ L(10 u),去离子水 6.8

μL, 10×酶切缓冲液 2.0 μL, 乙酰化牛血清蛋白 0.2 μL, PCR 扩增产物 10.0 μL, 37℃水浴 3 h。取酶切产物 10 μL, 与 2 μL 溴酚兰混匀后上样于 3% 琼脂糖凝胶中, 并加 PCR 标记 10 μL, 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下观察结果。

1.3 统计学分析

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。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析, 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。应用非条件多因素 Logistic 回归进行风险因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用 SPSS 11.5 统计软件。

2 结果

2.1 临床资料比较

T2DM 合并大血管病变组年龄显著高于其他两组, 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, 高密度脂蛋白显著低于正常对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 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, 高密度脂蛋白显著低于正常对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 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 ($P < 0.05$; 表 1)。

表 1. 各组临床资料比较

指 标	正常对照组 (<i>n</i> = 89)	单纯 T2DM 组 (<i>n</i> = 93)	T2DM 合并 大血管病变组 (<i>n</i> = 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 ^{ad}
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)	123.9 ± 13.9	133.7 ± 15.3 ^b	140.7 ± 20.4 ^{bc}
舒张压 (mmHg)	80.1 ± 8.1	84.7 ± 9.0 ^b	85.6 ± 9.9 ^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% ^c

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 1 192 Gln/Arg 和对氧磷酶 2 311 Cys/Ser 基因型及等位基因频率分布

各组 PON-1 192 Gln/Arg 和 PON-2 311 Cys/Ser 等位基因频率分布均符合 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 PON-2 311 位点多态性以 SS 基因型占优势, 各基因型 (SS、CS、CC) 分布与正常对照组及单纯 T2DM 组比较差异均有显著性 ($P < 0.05$ 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。T2DM 合并大血管病变组 S 等位基因频率明显高于其他两组, C 等位基因频率明显低于其他两组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。在危险度分析中, S 等位基因是 T2DM 合并大血管病变的危险因素 (OR = 1.787, 95% CI 为 1.146~2.788)。该人群 PON-1 192 Q/R 各基因型、等位基因频率分布均无显著性差异 (表 2 和 3)。

2.3 对氧磷酶 1 192 Gln/Arg 和对氧磷酶 2 311 Cys/Ser 基因的连锁分析

将正常对照组和 T2DM 合并大血管病变组按是否携带 PON-1 192 R 及 PON-2 311 S 等位基因分组, 发现不携带 PON-1 R 等位基因的两组间 PON-2 311 各基因型的分布差异无显著性, 携带 PON-1 R 等位基因的两组间 PON-2 311 各基因型的分布差异有显著性 ($P < 0.05$), 其中 T2DM 合并大血管病变组 PON-2 CC 基因型频率显著低于正常对照组 ($P = 0.022$), PON-2 SS 基因型频率显著高于正常对照组 ($P = 0.032$); 两组 PON-2 S 等位基因频率在不携带 PON-1 R 等位基因组中比较分布有显著性差异, T2DM 合并大血管病变组显著高于正常对照组 ($P = 0.041$), 在携带 PON-1 R 等位基因组中比较分布亦有显著性差异。T2DM 合并大血管病变组显著高于正常对照组 ($P = 0.006$)。将 PON-2 311 基因多态性正常组的个体按是否携带 PON-1 R 等位基因进行 S 等位基因频率比较, 发现携带 PON-1 R 等位基因的个体 S 等位基因频率显著高于非携带者 ($P = 0.044$)。不携带 PON-2 S 等位基因的正常对照组和 T2DM 合并大血管病变组间 PON-1 192 各基因型的分布差异因样本例数较少无法进行统计学处理; 携带 PON-2 S 等位基因的正常对照组和 T2DM 合并大血管病变组间 PON-1 192 各基因型的分布差异无显著性; 两组间 PON-1 R 等位基因频率比较, 在不携带和携带 PON-2 S 等位基因组中分布均无显著性差异 ($P = 1.000$ 和 $P = 0.758$; 表 4 和 5)。

表 2. 对氧磷酶 2 311 Cys/ Ser 基因型及等位基因频率分布

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。

表 3. 对氧磷酶 1 192 Gln/ Arg 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	
		QQ	QR	RR	Q	R
正常对照组	89	18 (20.2%)	42 (47.2%)	29 (32.6%)	43.8%	56.2%
单纯 T2DM 组	93	17 (18.3%)	48 (51.6%)	28 (30.1%)	44.1%	55.9%
T2DM 合并大血管病变组	90	15 (16.7%)	49 (54.4%)	26 (28.9%)	43.9%	56.1%

2.4 携带对氧磷酶 1 192 R 等位基因个体患病独立危险因素的 Logistic 回归分析

在校正年龄、腰臀比、收缩压、舒张压、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白后, 携带 PON-2 311 S 等位基因的个体患 T2DM 合并大血管病变的相对危险度明显增高 (OR = 49.494, 95% CI 为 0.907~ 2701.872)。

表 4. 对氧磷酶 2 311 基因型和等位基因按是否携带 R 等位基因分布频率比较

	非 PON-1 R 携带者		PON-1 R 携带者	
	对照组 (n=23)	病变组 (n=19)	对照组 (n=66)	病变组 (n=71)
基因型				
CC	8 (34.8%)	2 (10.5%)	12 (18.2%)	4 (5.6%)
CS	10 (43.5%)	9 (47.4%)	28 (42.4%)	26 (36.6%)
SS	5 (21.7%)	8 (42.1%)	26 (39.4%)	41 (57.7%)
等位基因频率				
C	56.5%	34.2%	39.4%	23.9%
S	43.5%	65.8%	60.6%	76.1%

表 5. 对氧磷酶 1 192 基因型和等位基因按是否携带 S 等位基因分布频率比较

	非 PON-2 S 携带者		PON-2 S 携带者	
	对照组 (n=20)	病变组 (n=6)	对照组 (n=69)	病变组 (n=84)
基因型				
QQ	8 (40.0%)	2 (33.3%)	15 (21.7%)	17 (20.2%)
QR	9 (45.0%)	3 (50.0%)	30 (43.5%)	42 (50.0%)
RR	3 (15.0%)	1 (16.7%)	24 (34.8%)	25 (29.8%)
等位基因频率				
Q	62.5%	58.3%	43.5%	45.2%
R	37.5%	41.7%	56.5%	54.8%

3 讨论

PON-1 可能通过影响高密度脂蛋白抗低密度脂蛋白的氧化能力, 达到预防动脉粥样硬化的发生及减缓进程的目的^[8]; PON-2 能减轻血管细胞的氧化应激产生内源性防御机制从而预防动脉粥样硬化的发生^[9], 并且 PON-2 酶蛋白可能在外周血糖的利用上发挥重要作用^[10]。有研究者提出 PON-2 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 PON-2 基因称为糖尿病的修饰基因^[11, 12]。研究发现, PON-2 311 Cys/ Ser 基因多态性与大血管病变或 T2DM 合并大血管病变相关^[13, 14]。而 Imai 等^[15]研究认为 PON-2 311 C/ S 位点的多态性与冠心病、缺血性脑卒中无关。本研究发现, 山东青岛地区汉族人群中存在这两种基因多态性, 在该地区 PON-1 192 R 等位基因不是 T2DM 合并大血管病变的危险因素, 但携带 S 等位基因与 T2DM 患者并发大血管病变的危险性增高相关。在该人群, 不管研究对象是否携带 PON-2 311 S 等位基因, 正常对照组与 T2DM 合并大血管病变组相比 R 等位基因频率分布均无显著性差异。与之相反, 不管该人群是否携带 PON-1 192 R 等位基因, T2DM 合并大血管病变组 S 等位基因均显著增高。该结果不支持两基因的连锁不平衡理论。但是若将 PON-2 311 基因多态性正常组的个体按是否携带 PON-1 R 等位基因进行 S 等位基因频率的比较, 则携带 PON-1 R 等位基因的正常个体 S 等位基因频率显著高于非携带者, 从而推测, 若在相同的饮食习惯、血脂水平及环境条件下, 携带 PON-1 R 等位基因的正常个体与非携带者相比可能

有更强的遗传易感性,患 T2DM 合并大血管病变的可能性更大。本研究结果发现,在校正年龄、腰臀比、血压、血糖、血脂等相关危险因素后,携带 PON-2 311 S 等位基因的个体患 T2DM 合并大血管病变的相对危险性明显增高。从中可以发现当个体 PON-1 192 R 与 PON-2 311 S 等位基因并存时患 T2DM 合并大血管病变的可能性明显增加。因此该结果虽然不支持两基因的连锁不平衡理论,但不能否认两等位基因之间存在着相互影响。

对氧磷酶 2(PON-2) 基因产物的生理功能尚不清楚,故有关两基因特殊的相关性也不很清楚。Hegele 等^[16]研究表明 PON-2 与血浆脂蛋白的相关性与 PON-1 的基因型无相关性,也不支持两基因的连锁不平衡理论。两基因之间到底存在什么关系及相互联系的生理机制目前尚不清楚。Sanghera 等^[17]研究提示 PON-2 311 位点 S 等位基因的变异与冠心病有相关性,但在分组分析中提示只有当它与 PON-1 R 192 变异同时存在时才与冠心病有相关性,这提示两基因的遗传连锁性。Hong 等^[18]研究认为, PON-1 和 PON-2 基因多态性与冠状动脉疾病的相关性存在着相互影响,并建议进一步对 PON-1、PON-2 基因与 PON-3 基因及附近其他的致动脉粥样硬化基因进行连锁分析。正如 Laplaud 等^[19]所作的假说,在 PON-1 和/或 PON-2、PON-3 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。

研究 PON 基因与糖尿病及糖尿病合并大血管病变的相关性具有重要意义。我们的研究认为 PON-2 基因 311 Cys/Ser 多态性与青岛地区 T2DM 合并大血管病变具有相关性,S 等位基因可能是该地区 T2DM 合并大血管病变的危险因素之一。当同时检测出 PON-1 192 R 等位基因时对 T2DM 合并大血管病变更具有预测或诊断价值。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^[20]。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Pasdar A, Ross-Adams H, Cumming A, Cheung J, Whalley L, St Clair D, et al. Paraoxonase gene polymorphisms and haplotype analysis in a stroke population [J]. *BMC Med Genet*, 2006, **21** (7): 28.
- [3] James RW. A long and winding road: defining the biological role and clinical importance of paraoxonases [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2006, **44** (9): 1 052-059.
- [4] 于碧莲,赵水平. 对氧磷酶 1 与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, **13** (5): 655-658.
- [5] Saeed M, Perwaiz Iqbal M, Yousuf FA, Perveen S, Shafiq M, Sajid J, et al. Interactions and associations of paraoxonase gene cluster polymorphisms with myocardial infarction in a Pakistani population [J]. *Clin Genet*, 2007, **71** (3): 238-244.
- [6] 苏显明,崔长琼,崔翰斌,王新阳. 冠心病患者血清对氧磷酶活性的测定[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, **14** (6): 521-523.
- [7] 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.
- [8] Serin O, Konukoglu D, Firtina S, Mavis O. Serum oxidized low density lipoprotein, paraoxonase-1 and lipid peroxidation levels during oral glucose tolerance test [J]. *Horm Metab Res*, 2007, **39** (3): 207-211.
- [9] Horke S, Witte I, Wilgenbus P, Kruger M, Strand D, Forstermann U. Paraoxonase-2 reduces oxidative stress in vascular cells and decreases endoplasmic reticulum stress-induced caspase activation [J]. *Circulation*, 2007, **115** (15): 2 055-064.
- [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] 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.
- [12] Hegele RA. Paraoxonase genes and disease [J]. *Ann Med*, 1999, **31** (3): 217-224.
- [13] Pan JP, Lai SF, Chiang SC, Chou SC, Chiang AN. The risk of coronary artery disease in population of Taiwan is associated with Cys-Ser 311 polymorphism of human paraoxonase (PON)-2 gene [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 2002, **65** (9): 415-421.
- [14] Slowik A, Wloch D, Szemer P, Wolkow P, Malecki M, Pera J. Paraoxonase 2 gene C311S polymorphism is associated with a risk of large vessel disease stroke in a Polish population [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, **23** (5-6): 395-400.
- [15] Imai Y, Morita H, Kurihara H, Sugiyama T, Kato N, Ebihara A, et al. Evidence for association between paraoxonase gene polymorphisms and atherosclerotic diseases [J]. *Atherosclerosis*, 2000, **149** (2): 435-442.
- [16] 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 Ojibwe [J]. *Clin Genet*, 1998, **54** (5): 394-399.
- [17] Sanghera DK, Aston CE, Saha N, Kambh MI. DNA polymorphisms in two paraoxonase genes (PON-1 and PON-2) are associated with the risk of coronary heart disease [J]. *Am J Hum Genet*, 1998, **62** (1): 36-44.
- [18] Hong SH, Song J, Min WK, Kim JQ. Genetic variations of the paraoxonase gene in patients with coronary artery disease [J]. *Clin Biochem*, 2001, **34** (6): 475-481.
- [19] 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.
- [20] 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)