

[文章编号] 1007-3949(2010)18-05-0385-05

• 临床研究 •

对氧磷酶 1 基因多态性与原发性高血压 伴颈动脉粥样硬化病变的关系

赵芳, 徐新娟, 马岩萍, 梁晓慧, 张俊仕, 胡广梅, 马杰
(新疆医科大学附属第一医院高血压科, 新疆乌鲁木齐市 830054)

[关键词] 对氧磷酶 1; 基因多态性; 原发性高血压; 颈动脉粥样硬化病变

[摘要] 目的 研究对氧磷酶 1 基因多态性与原发性高血压伴颈动脉粥样硬化病变的关系。方法 对 321 例高血压伴颈动脉粥样硬化病变的病例组和 206 例高血压颈动脉内膜正常的对照组进行研究。病例组中汉族 230 例, 维吾尔族 91 例; 对照组中汉族 123 例, 维吾尔族 83 例。采用聚合酶链反应限制性片段多态性技术分析对氧磷酶 1 L55M 基因多态性。结果 新疆汉族高血压人群对氧磷酶 1 L55M 的 M 等位基因频率在病例组高于对照组 ($\chi^2 = 4.038, P = 0.044$); 维吾尔族高血压人群中对氧磷酶 1 L55M 的三种基因型和等位基因频率分布在病例组与对照组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。新疆汉族高血压人群中 M 等位基因携带者低密度脂蛋白升高, 差异有统计学意义 ($P = 0.029$)。新疆汉族对氧磷酶 1 M 等位基因、年龄、体质指数是高血压伴发颈动脉粥样硬化病变的危险因素。结论 新疆汉族高血压人群对氧磷酶 1 L55M 基因多态性与颈动脉粥样硬化病变有关, 55M 等位基因是高血压伴发颈动脉粥样硬化病变的危险因素之一, M 等位基因与低密度脂蛋白升高有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Association Between Paraoxonase-1 Polymorphisms and Essential Hypertension with Carotid Atherosclerosis

ZHAO Fang, XU Xin-Juan, MA Yan-Ping, LIANG Xiao-Hui, ZHANG Jun-Shi, HU Guang-Mei, and MA Jie
(Department of Hypertension, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Wulumuqi 830054, China)

[KEY WORDS] Paraoxonase-1; Gene Polymorphism; Essential Hypertension; Carotid Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between paraoxonase-1 (PON1) polymorphisms and essential hypertension with carotid atherosclerosis. **Methods** The study comprised 527 participants who were divided into two groups: essential hypertension with carotid atherosclerosis (case group, $n = 321$) and essential hypertension without carotid atherosclerosis (control group, $n = 206$). The case group was consisted of Han people ($n = 230$) and Uighur people ($n = 91$). The control group was consisted of Han people ($n = 123$) and Uighur people ($n = 83$). Genotypes were detected by polymerase chain reactions followed by restriction analysis with specific endonucleases and their frequencies were determined. **Results** The M allele frequency of the PON1 L55M gene exhibited a significant difference between case group and control group in Han people ($\chi^2 = 4.038, P = 0.044$). LDL exhibited a difference in Han people between LL genotype and M allele carriers ($P = 0.029$). The M allele might be a risk factor for carotid atherosclerosis in Han people ($P = 0.016$). **Conclusion** The single nucleotide polymorphism of PON1 L55M is probably associated with carotid atherosclerosis in essential hypertension people of Chinese Han population in Xinjiang. The M allele might be a risk factor

动脉粥样硬化 (As) 性颈动脉狭窄在缺血性脑卒中的发病中占有重要地位, 被认为是缺血性脑卒中的主要原因^[1]。颈动脉粥样硬化病变形成和发展的病理机制较复杂, 高血压是发生颈动脉粥样硬化病变的直接相关因素之一^[2]。但同是高血压患者, 有些发生颈动脉粥样硬化病变而有些不发生, 提示除了其它危险因素之外还与个体遗传易感性有

关。最近研究^[3]发现, As 病变为多基因遗传病, 其发病是环境和遗传因素共同作用的结果。一些基因的变化可引起颈动脉内膜中膜厚度 (MT) 变化, 促进 As 的发生和发展, 最终可能导致缺血性心脑血管事件的发生。对氧磷酶 (paraoxonase, PON) 多基因家族与颈动脉粥样硬化病变等疾病的关系是近几年来研究的热点。近年研究^[4,5]发现, 对氧磷酶 1 (PON1) 糖蛋白可与高密度脂蛋白 (HDL) 紧密结合, 减少低密度脂蛋白 (LDL) 的过氧化, 从而可预防动脉粥样硬化的发生和进一步发展。本研究旨在探讨新疆高血压人群中 PON1 L55M 基因多态性与颈动脉粥样硬化病变的关系。

[收稿日期] 2009-11-26 [修回日期] 2010-04-09

[基金项目] 乌鲁木齐市科学技术项目 (Y05331001)

[作者简介] 赵芳, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为高血压临床与基础, Email 为 zhaojl3999823220@163.com。通讯作者徐新娟, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为高血压临床与基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2006 年 1 月 ~ 2009 年 1 月在本院就诊的原发性高血压患者共 527 例为研究对象, 高血压病程 2~5 年, 为初诊病人, 就诊前未服用降压及调脂药物。所有研究对象完善相关生物化学指标检测, 在知情同意的前提下, 抽取静脉血 3~4 mL 提取基因组 DNA, 并排除感冒、发烧、腹泻等应激因素引起身体不适而影响血压或生物化学指标者。依据颈动脉有无粥样硬化病变分为颈动脉粥样硬化病变组 (病例组, $n=321$, 年龄 60.26 ± 11.83 岁) 和颈动脉正常组 (对照组, $n=206$, 年龄 57.50 ± 11.60 岁)。排除继发性高血压、糖尿病、大动脉炎、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、贫血、周围血管疾病、先天性血管畸形等。

1.2 血压检测

采用标有 2 mmHg 刻度汞柱式血压计测量血压。测量前均静息 10 min 以上, 测量右臂坐位血压, 测量两次, 每次间隔不少于 5 min, 取平均值。具体测量步骤按《中国高血压防治指南 (2005 年修订版全文)》中所用方法进行测量。高血压诊断标准为收缩压 ≥ 140 mmHg 和 (或) 舒张压 ≥ 90 mmHg。

1.3 颈动脉超声检测

所有研究对象由固定资深医师应用 PHILIPS IE5500 型彩色超声检查仪进行颈动脉超声检查, 探头频率为 10.0~13.0 MHz, 采用 Doppler 模式。颈动脉粥样硬化病变诊断标准为颈动脉内膜增厚 ($MT \geq 1.0$ mm) 和 / 或硬斑或软斑形成 (指向向管腔内的局限性动脉壁增厚, 其厚度超过相邻区域的 MT 至少 50%, 且需在纵轴和横轴图像的同部位均能见到, 中等回声为软斑, 强回声为硬斑)。

1.4 血糖和血脂指标检测

所有研究对象均隔夜禁食 12 h 以上, 入院次日晨起空腹抽取外周静脉血 3~4 mL, 送检验科由固定人员采用全自动生物化学仪检测空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、脂蛋白 (a) [lipoprotein (a), LP(a)], 载脂蛋白 A1 (ApoA1) 和载脂蛋白 B (ApoB)。

1.5 对氧磷酶 1 L55M 基因型分析

所有研究对象均隔夜禁食 12 h 以上, 入院次日晨起空腹抽取外周静脉血 3~4 mL, 采血后立即将

血液标本注入含 EDTA 抗凝剂的试管中, 充分摇匀, -80°C 低温保存, 由固定人员统一采用酚/氯仿/异戊醇法提取基因组 DNA (试剂均购自上海生工生物工程技术有限公司)。应用聚合酶链反应限制性片长多态性核苷酸分型技术检测 PON1 L55M 基因多态性, PCR 扩增目的片段长度为 170 bp, 上游引物为 5'-GAA GAG TGA TGT ATA GCC CCA G-3', 下游引物为 5'-TTT AAT CCA GAG CTA ATG AAA GCC-3'。反应体系共 25 μ L, 包括 10 \times Taq 缓冲液 2.5 μ L, MgCl₂ (25 mmol/L) 1.8 μ L, dNTP (10 mmol/L) 0.5 μ L, Taq 聚合酶 0.5 μ L (5×10^6 u/L), ddH₂O 16.7 μ L, 上游引物 1 μ L, 下游引物 1 μ L, DNA 模板 1 μ L (10 pmol)。反应条件为 95°C 预变性 3 min, 95°C 变性 45 s, 58°C 退火 45 s, 72°C 延伸 45 s, 经 35 个循环后, 72°C 总延伸 8 min。PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳, 在 Bio-Rad 多功能成像系统紫外线灯下观察成像。PCR 扩增产物用 Nla^{III} 酶切, 酶切产物经 3.5% 琼脂糖凝胶电泳鉴定基因型 (图 1), LL 纯合子基因型显示一条 170 bp 长的 DNA 片段, MM 纯合子基因型显示一条 126 bp 长的 DNA 片段, LM 杂合子基因型显示长度分别为 170 bp 和 126 bp 的 DNA 片段。

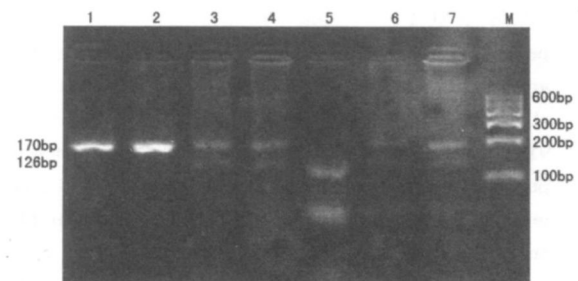


图 1 对氧磷酶 1 L55M 位点酶切电泳图 1 和 2 为 LL 型, 3, 4, 6 和 7 为 LM 型, 5 为 MM 型。

1.6 统计学方法

计算各组基因型及等位基因频率, 经计算确认符合 Hardy-Weinberg 平衡, 样本具有群体代表性。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析, 基因型及等位基因频率比较用 χ^2 检验, 用 Logistic 回归进行风险因素独立性分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

新疆汉族病例组载脂蛋白 B 水平高于对照组

($P < 0.05$), 其余指标在两组之间差异无显著性 ($P > 0.05$); 维吾尔族病例组载脂蛋白 B 水平高于对

照组而载脂蛋白 A1 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 其余指标在两组之间差异无显著性 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1. 病例组与对照组临床资料比较

项 目	汉族			维吾尔族		
	病例组 (n= 230)	对照组 (n= 123)	P 值	病例组 (n= 90)	对照组 (n= 80)	P 值
男性	61 (3%)	54 (4%)	0.219	59 (3%)	56 (5%)	0.682
吸烟史	53 (5%)	52 (6%)	1.000	47 (3%)	54 (5%)	0.070
年龄 (岁)	62.42 ± 12.53	58.11 ± 12.31	0.052	58.71 ± 9.74	57.23 ± 10.09	0.053
体质指数 (kg/m ²)	25.96 ± 3.67	25.22 ± 4.26	0.184	27.17 ± 3.45	26.81 ± 6.40	0.771
收缩压 (mmHg)	143 ± 20	141 ± 18	0.565	145 ± 25	148 ± 28	0.638
舒张压 (mmHg)	85 ± 13	90 ± 14	0.051	86 ± 15	92 ± 22	0.116
TG (mmol/L)	2.23 ± 1.38	2.23 ± 1.52	0.676	2.81 ± 1.46	2.16 ± 0.51	0.873
TC (mmol/L)	4.56 ± 1.25	4.42 ± 0.85	0.280	3.97 ± 1.33	4.36 ± 0.48	0.057
HDL (mmol/L)	1.28 ± 0.43	1.25 ± 0.63	0.653	1.09 ± 0.28	1.20 ± 0.26	0.999
LDL (mmol/L)	2.54 ± 0.90	2.39 ± 0.89	0.180	2.38 ± 0.66	2.04 ± 0.67	0.064
ApoA1 (g/L)	1.25 ± 0.18	1.23 ± 0.20	0.501	1.17 ± 0.17	1.22 ± 0.16	0.001
ApoB (g/L)	0.92 ± 0.23	0.84 ± 0.26	0.015	0.96 ± 0.28	0.91 ± 0.21	0.015
脂蛋白 (a) (mg/L)	205.05 ± 18.88	153.15 ± 14.03	0.079	118.86 ± 49.54	72.88 ± 35.21	0.230

2.2 对氧磷酶 1 L55M 基因型和等位基因频率在不同性别中的分布

新疆汉族和维吾尔族高血压人群 PON1 L55M 基因型和等位基因频率在男女性之间分布差异均无显著性 ($P > 0.05$, 表 2)。

表 2 对氧磷酶 1 L55M 基因型和等位基因频率在男女性之间的分布比较

民族	性别	n	基因型 (例)		等位基因频率	
			LL	IM + MM	L	M
汉族	男	203	167 (82.3%)	36 (17.7%)	0.909	0.091
	女	141	118 (83.7%)	23 (16.3%)	0.911	0.089
维吾尔族	男	95	64 (67.4%)	31 (32.6%)	0.85	0.15
	女	79	49 (62.0%)	30 (38.0%)	0.80	0.20

2.3 对氧磷酶 1 L55M 基因型和等位基因频率在病例组与对照组的分布

新疆汉族高血压人群病例组 IM + MM 基因型频率和 M 等位基因频率高于对照组 ($\chi^2 = 4.849, P = 0.028, \chi^2 = 4.038, P = 0.044$), 提示 M 等位基因与新疆汉族高血压颈动脉粥样硬化病变的发生有关。维吾尔族高血压人群 PON1 L55M 的三种基因型分布和等位基因频率在病例组与对照组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.951, P = 0.086, \chi^2 = 1.915, P =$

0.166, 表 3)。

表 3 对氧磷酶 1 L55M 基因型和等位基因频率在病例组与对照组的分布

分组	n	基因型 (例)		等位基因频率	
		LL	IM + MM	L	M
汉族 对照组	123	104 (84.6%)	19 (15.4%)	0.92	0.08
	病例组	230	171 (74.3%)	59 (25.7%) ^a	0.87
维吾尔族 对照组	83	49 (59.0%)	34 (41.0%)	0.80	0.20
	病例组	91	65 (71.4%)	26 (28.6%)	0.85

a为 $P < 0.05$ 与对照组比较。

2.4 新疆汉族和维吾尔族人群对氧磷酶 1 L55M 不同基因型间血压和血脂等指标比较

由于 MM 基因型例数较少, 将 IM 和 MM 基因型合并为 M 等位基因组。表 4 可见, 新疆汉族高血压人群中 IM + MM 基因型者 LDL 水平比 LL 基因型者显著升高, 差异有统计学意义 ($P = 0.029$); 维吾尔族高血压人群中 IM + MM 基因型者和 LL 基因型者各项指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.5 汉族高血压伴颈动脉粥样硬化病变的非条件多因素 Logistic 回归分析

以高血压伴颈动脉粥样硬化病变作为因变量, 以年龄、是否吸烟、体质指数、TC、TG、LDL、ApoA1、ApoB 和 PON1 L55M 基因型为自变量, 作 Logistic 回

归分析, 结果表明, 新疆汉族体质指数、年龄、PON1 55M 等位基因是高血压伴发颈动脉粥样硬化病变的危险因素 ($P < 0.05$ 表 5)。

表 4 新疆汉族和维吾尔族人群对氧磷酶 1 L55M 不同基因型间血压和血脂等指标比较

项目	汉族		维吾尔族	
	LL (n=275)	IM+MM (n=78)	LL (n=114)	IM+MM (n=60)
体质指数 (kg/m ²)	25.40 ± 4.11	25.15 ± 2.04	27.90 ± 4.49	26.52 ± 3.19
收缩压 (mmHg)	141 ± 20	148 ± 21	148 ± 25	140 ± 24
舒张压 (mmHg)	86 ± 14	90 ± 12	88 ± 17	86 ± 16
FPG (mmol/L)	5.52 ± 1.54	5.87 ± 2.29	6.02 ± 2.98	5.92 ± 3.38
HbA1c (mmol/L)	2.34 ± 0.36	2.39 ± 0.23	2.47 ± 0.57	2.37 ± 0.59
TC (mmol/L)	4.47 ± 1.12	4.67 ± 0.95	4.51 ± 1.09	4.27 ± 0.99
TG (mmol/L)	2.27 ± 1.47	1.96 ± 1.27	2.28 ± 1.76	2.25 ± 1.27
HDL (mmol/L)	1.26 ± 0.43	1.41 ± 0.41	1.35 ± 1.19	1.22 ± 0.34
LDL (mmol/L)	2.37 ± 0.62	2.47 ± 0.92 ^a	2.49 ± 0.86	2.06 ± 0.75
ApoA1 (g/L)	1.24 ± 0.19	1.26 ± 0.17	1.24 ± 0.25	1.2 ± 0.18
ApoB (g/L)	0.89 ± 0.26	0.86 ± 0.19	0.89 ± 0.34	0.87 ± 0.17
脂蛋白 (a) (mg/L)	184 ± 167	175 ± 147	132 ± 139	190 ± 244

a为 $P < 0.05$ 与 LL 基因型组比较。

表 5 汉族高血压伴颈动脉粥样硬化病变的非条件多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald	P	Exp(B)	95% CI
年龄 (岁)	0.097	0.019	24.992	0.000	1.913	1.884~1.943
体质指数 (kg/m ²)	0.103	0.051	3.994	0.046	1.915	1.837~2.001
PON1 55M	0.349	0.145	5.837	0.016	1.418	1.068~2.883

3 讨论

目前缺血性脑血管疾病严重危害人类的健康和生命, 而其大部分病因与颈动脉粥样硬化病变有关。有流行病学研究^[6]揭示 As 的发生与脂类代谢水平有关, 即与 HDL 的降低和 LDL 的升高相关。现已公认 HDL 具有抗氧化作用^[7]。而 PON1 位于 HDL 的一个亚结构上, HDL 降解脂质过氧化物和防止血液中 LDL 堆积作用大部分依靠位于其上的 PON1^[8]。PON1 已被证明可防止 LDL 氧化, 逆转氧化的 LDL, 保护 HDL 不被氧化^[9-12]。国外研究^[13]发现, 没有 PON1 活性的 HDL 并不具备抗氧化作用。PON1 活性与多种因素有关, 基因多态性是其活性的决定因素^[14]。因此 PON1 基因多态性与 As 的关系是现在研究的热点。

目前对 PON1 Q192R 基因多态性的研究较多, 对 PON1 L55M 基因多态性与颈动脉粥样硬化病变关系的研究较少, 结果也存在争议。我们的研究结

果显示汉族人群病例组 PON1 55M 等位基因频率高于对照组, 校正了年龄、血压、血脂等混杂因素的影响后, 非条件多因素 Logistic 回归分析结果显示 PON1 55M 等位基因是新疆汉族高血压颈动脉粥样硬化病变的独立危险因子。这与 Ronu 等^[15, 16]研究证实 PON1 55M 等位基因携带者与 LL 纯合子比较 As 面积大, MM 基因型的脂肪条纹面积较 LL 基因型明显增加的结果一致。但也有相反结论, Malin 等^[17-20]研究认为 LL 纯合子与颈动脉粥样硬化的出现和严重程度明显相关, 55L 等位基因是颈动脉粥样硬化的独立危险因素; LL 纯合子比 IM 杂合子和 MM 纯合子更易出现动脉粥样硬化斑块。而 Mackness 等^[21]对德国 1 000 例冠状动脉疾病 (CAD) 患者以及 Hong 等^[22]对韩国 191 例 CAD 患者的研究, 均未得出 PON1 L55M 多态性与 As 有关的结论。出现各种研究结果不一致的可能原因有: 实验设计的不同、等位基因出现频率的种族差异、基因与环境的相互作用和基因多态性间的连锁不平衡等。

本研究还发现新疆地区汉族高血压人群携带 PON1 55M 等位基因者较 LL 基因型者 LDL 升高。国外的一些报道^[23]认为 PON1 / PON2 基因多态性可影响血脂及血浆脂蛋白水平, 特别是 PON2 A148 等位基因纯合子个体血浆 TC、LDLC 和 ApoB 水平显著高于其他两种基因型个体。我们的研究也证明 PON1 L55M 基因多态性与血脂水平有关, 但不同民族的结果不同, 可能与民族差异或样本含量大小不同有关。

PON1 能通过多种途径抑制 As 的发生发展, 其基因多态性与 As 的关系尚不肯定, 目前是 As 候选基因研究的热点, 大样本量的研究将有助于进一步明确 PON1 基因多态性是否为 As 的独立危险因素。

[参考文献]

- [1] 樊东升. 颈动脉狭窄的病因、病理学和内科治疗 [J]. 国际脑血管病杂志, 2006, 14 (9): 717-719.
- [2] 赵辉, 丁素菊. 颈动脉粥样硬化的基因研究 [J]. 国外医学脑血管疾病分册, 2005, 13 (3): 232-235.
- [3] 钱士匀, 卵强. 对氧磷酶生物学特性及临床研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28: 361-362.
- [4] Blatter MC, Janes RW, Messner S, et al. Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein k-45. Identify of k-45 with paraoxonase [J]. Eur J Biochem, 1993, 211: 871-879.
- [5] Kelso GJ, Stuart WD, Richter RJ, et al. Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma [J]. Biochemistry, 1994, 33: 832-839.
- [6] Lai CQ, Tai ES, Tan CE, et al. The apolipoprotein A5 locus is a strong determinant of serum triglyceride concentrations across ethnic groups in Singapore [J]. J Lipid Res, 2003, 44: 2365-373.

(下转第 404 页)

(上接第 388 页)

- [7] 梁媛媛, 赵敏. 对氧磷酶与冠心病关系的研究进展 [J]. 中华急诊医学杂志, 2006, **15** (9): 860-861
- [8] Mackness MI, Durrington PN, Mackness R, et al. The role of paraoxonase I activity in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention [J]. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004, **4** (4): 211-217.
- [9] 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**: 1 581-590.
- [10] Waston AD, Berliner JA, Han a SY, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein [J]. *J Clin Invest* 1995, **96**: 2 882-891.
- [11] Mackness MI, Arrol S, Abbott C, et al. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase [J]. *Atherosclerosis* 1993, **104**: 129-135.
- [12] Durrington PN, Mackness R, Mackness MI, et al. Paraoxonase and atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, **21**: 473-480.
- [13] Shi DM, Gu L, Xia YR, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis [J]. *Nature* 1998, **394** (2): 284-286.
- [14] 谷伟军, 陈莉明, 郑少雄. 对氧磷酶与糖尿病血管病变关系的研究进展 [J]. 国外医学内分泌学分册, 2003, **23** (4): 12-13.
- [15] Rontu R, Lehtinaki T, Iveskoski E, et al. A association of paraoxonase-I M55L genotype and alcohol consumption with coronary atherosclerosis: the Helsinki Sudden Death Study [J]. *Pharmacogenetics* 2004, **14**: 479-485.
- [16] Rontu R, Karhunen PJ, Iveskoski E, et al. Smoking-dependent association between paraoxonase-I M55 genotype and coronary atherosclerosis in males: an autopsy study [J]. *Atherosclerosis* 2003, **171**: 31-37.
- [17] Helena S, Reinhold S, Kurt N, et al. Paraoxonase PON1 polymorphism LM54 associated with carotid atherosclerosis: result of the Austrian stroke prevention study [J]. *Stroke* 1998, **29**: 2 043-048.
- [18] Malin R, Jarvinen Q, Saito T, et al. Paraoxonase producing PON1 gene M55L polymorphism is related to autopsy-verified artery-wall atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis* 2001, **157**: 301-307.
- [19] Harangi M, Seres I, Magyar MT, et al. A association between human paraoxonase I activity and intima-media thickness in subjects under 55 years of age with carotid artery disease [J]. *Cerebrovascular Diseases* 2008, **25** (1-2): 122-128.
- [20] Malin R, Loinaala A, Nonen A, et al. Relationship between high-density lipoprotein paraoxonase gene M55L polymorphism and carotid atherosclerosis differs in smoking and nonsmoking men [J]. *Metabolism*, 2001, **50**: 1 095-101.
- [21] Mackness B, Davies GK, Turkie W, et al. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, **21**: 1 451-457.
- [22] Hong SH, Song J, Min WK, et al. Genetic variations of the paraoxonase gene in patients with coronary artery disease [J]. *Clin Biochem*, 2001, **34**: 475-481.
- [23] Shin BS, Oh SY, Kim YS. The paraoxonase gene polymorphism in stroke patients and lipid profile [J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2007, **117** (4): 237-243.

(此文编辑 许雪梅)