

# 7个牛品种 *PON2* 基因第9外显子 SSCP 分析及其外显子多态性扫描

姬爱国<sup>1,2</sup>, 许尚忠<sup>2\*</sup>, 淮亚红<sup>1,2</sup>, 高雪<sup>2</sup>,  
周正奎<sup>2</sup>, 任红艳<sup>2</sup>, 陈金宝<sup>2</sup>

(1. 西北农林科技大学 动物科技学院, 杨凌 712100;

2. 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 北京 100094)

**摘要:** 对氧磷酶 2 (Paraoxonase-2, *PON2*) 产物是脂肪代谢过程中的抗氧化酶, 被确定为影响相关重大心血管疾病和人类寿命的重要候选基因。本研究利用直接测序法对 *PON2* 基因所有外显子进行多态位点扫描, 利用 PCR-SSCP 技术对中国西门塔尔牛、鲁西牛、秦川牛、晋南牛、荷斯坦牛、摩拉水牛和尼里-拉菲水牛 7 个品种的 478 头个体 *PON2* 基因第 9 外显子 T98C 位点进行多态性分析。结果表明, *PON2* 基因外显子上共发现 4 个单核苷酸突变位点, 但均未引起氨基酸的改变; 第 9 外显子扩增大小为 167 bp 的片段存在单链构象多态性。除鲁西牛和荷斯坦牛外, 其它 5 个品种牛在该基因座位都处于 Hardy-Weinberg 平衡状态 ( $P > 0.05$ )。鲁西牛、南阳牛、晋南牛和荷斯坦牛 4 个群体处于中度多态 ( $0.25 < PIC < 0.50$ ), 其它 3 个牛种为低度多态。除摩拉水牛和尼里-拉菲水牛不存在 AA 基因型外, 其它 5 个牛品种中均存在 AA、AB、BB 3 种基因型, 但优势等位基因在 7 个品种牛群体中存在差异, 基因型频率在鲁西牛和南阳牛中  $AA > AB > BB$ ; 晋南牛则 3 种基因型频率之比约为 1:1:1; 中国西门塔尔牛则出现严重的偏态, B 等位基因为绝对优势等位基因; 2 种水牛中, BB 基因型为优势基因型, B 等位基因为优势等位基因。利用 SAS 9.1 软件 GLM 过程分析基因型均值, 用邓肯法 (Duncan's) 进行基因型间的多重比较, 将该基因座不同基因型与 7 个牛品种间和鲁西牛 6 个年龄组 ( $n=238$ ) 进行了差异分析, 结果表明, 不同基因型在品种间存在极显著的差异 ( $P < 0.01$ ); 鲁西牛各年龄组与各基因型间差异不显著 ( $P > 0.05$ ), 但各种基因型间存在有着极显著的差异 ( $P < 0.01$ )。结合各种基因型个体在不同年龄组间的变化趋势, AA 型个体可能具有相对较长的使用寿命。

**关键词:** 牛; *PON2* 基因; PCR-SSCP; 多态性

中图分类号: S823.2

文献标识码: A

文章编号: 0366-6964(2008)04-0410-07

## Polymorphisms Scanning in Exons of the *PON2* Gene and Analysis of Exon 9 with SSCP in Seven Bovine Breeds

JI Ai-guo<sup>1,2</sup>, XU Shang-zhong<sup>2\*</sup>, HUAI Ya-hong<sup>1,2</sup>,

GAO Xue<sup>2</sup>, ZHOU Zheng-kui<sup>2</sup>, REN Hong-yan<sup>2</sup>, CHEN Jin-bao<sup>2</sup>

(1. College of Animal Science and Technology, Northwest A&F University,

Yangling 712100, China; 2. Institute of Animal

Science, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100094, China)

**Abstract:** Paraoxonase-2 (*PON2*) gene production is an antioxygen for the metabolism of circulating triacylglycerols. It is considered to be a major candidate gene affecting fat deposition in blood vessel and human lifespan, respectively. In this study, direct sequencing method was used to detect the single nucleotide polymorphisms in the exons of *PON2* gene; polymerase chain reaction-

收稿日期: 2007-05-29

基金项目: “十一五”国家科技支撑计划重大项目“农林动植物育种工程” (2006BAD01A10)

作者简介: 姬爱国 (1970-), 男, 山西高平人, 博士生, 主要从事生物技术与家畜育种研究, E-mail: jag700915@hotmail.com

\* 通讯作者: 许尚忠, 研究员, 博士生导师, Tel: 010-62890940, E-mail: simmenta@vip.sina.com

single-strand composition polymorphism (PCR-SSCP) was applied to analyze the polymorphisms of exon 9 of the *PON2* gene in 478 cattle that comprised of seven breeds, namely Luxi, Nanyang, Jinnan, Chinese Simmental, Holstein, Murrah buffalo and Nili-Ravi buffalo. Four single nucleotide polymorphism sites were discovered in exons, which had not caused the change of amino acids. A 167 bp long PCR product of exon 9 was detected with SSCP. BB genotype had one substitution mutant T98C. Except Luxi and Holstein, other five breeds were all at Hardy-Weinberg equilibrium ( $P > 0.05$ ). In Luxi, Nanyang, Jinnan and Holstein, the polymorphisms information contents were moderate polymorphisms ( $0.25 < PIC < 0.50$ ). Others were in low polymorphisms. AA genotype was not detected in Murrah buffalo and Nili-Ravi buffalo, while AA, AB and BB genotypes present in other five breeds. The predominated frequency of the genotypes were difference in these seven breeds,  $AA > AB > BB$  was in Luxi and Nanyang;  $AA/AB/BB$  was near to  $1 : 1 : 1$  in Jinnan; there was serious skewness of BB in Chinese Simmental, which was the predominated genotype and the allele B was the dominance allele; and in two Buffalo breeds, B allele was the superiority. According to statistical analyze with SAS 9.1 GLM procedure, there were significant difference between breeds and genotypes ( $P < 0.01$ ); and no significant difference were found among several age groups in Luxi cattle ( $n = 238$ ) between genotypes ( $P > 0.05$ ), but significant difference among different genotypes was found ( $P < 0.01$ ). Combination with the tendency of the development of the genotype of animals, the AA type will be the fitted one for longer lifespan.

**Key words:** bovine; *PON2* gene; PCR-SSCP; polymorphism

对氧磷酶(Paraoxonase-2, *PON2*)是动物循环脂蛋白中高密度脂肪酸和低密度脂肪酸的抗氧化蛋白,防止脂肪酸进入细胞被氧化或脂化,防止脂肪酸被氧化后沉积于血管壁而形成血管阻塞。该酶主要由脂肪细胞、肝细胞和肾脏组织合成,然后被释放入血循环,结合在毛细血管内皮细胞表面的高密度脂肪酸上,或储存于脂肪组织中<sup>[1]</sup>。

*PON2* 在脂蛋白的抗氧化过程和能量代谢方面发挥着重要作用,*PON2* 缺乏或活性下降会引起脂代谢障碍,所以在人类医学研究中,*PON2* 基因一直是被当作影响与脂肪代谢相关性状和重大心血管疾病,以及人类寿命的重要基因<sup>[2-3]</sup>。由于 *PONs* 基因的突变,编码合成具有多态性的 2 种同工对氧磷酶,使酶的分解活性存在差别<sup>[4-8]</sup>。*PON2* 基因的 311 位(C/S)变异可能单独或与 *PON1* 基因的(Q192R)的冠状心脏病(CHD)相关联,且 *PON1*\*B 和 *PON2*\*S 等位基因对冠状心脏病(CHD)的威胁有协同作用,而与传统的血脂表型并无关联<sup>[9]</sup>。1997 年 Hegele 发现 *PON2* G 148 等位纯合子与禁食性高血糖症加重有关,其变异与无胰岛素依赖性糖尿病无关,且也不能将此作为其致病原因,但 *PON2* 基因可能是一种与无胰岛素依赖性糖尿病相

关的复杂数量表型的调节基因<sup>[10]</sup>。*PON* 基因座多态性很有可能成为法医学个体识别和亲子鉴定的一个有价值的遗传标记。同时,由于 *PONs* 基因可以清除体内的有机磷,防止 HDL 被氧化,在中毒程度鉴定分析中也有参考价值<sup>[11]</sup>。

笔者研究发现,牛的 *PON2* 基因定位于 4 号染色体上,开放阅读框为 1 065 bp,编码 354 个氨基酸。目前有关牛的 *PON2* 基因多态性的研究少见报道。本研究利用 PCR-SSCP (Polymerase chain reaction-single-strand composition polymorphism) 技术<sup>[12]</sup>,对 7 个牛品种 *PON2* 基因的第 9 外显子进行了遗传变异研究,及其与不同年龄间的相关关系。以期为全面揭示牛 *PON2* 基因的功能提供参考,为标记辅助选择(Marker assisted selection, MAS)提供切实有效的分子遗传标记。有关 *PONs* 多态性与环境中有机磷污染、家畜脂代谢以及其对畜禽使用寿命的影响等方面还未见报道,本研究通过对牛这一饲养较普遍、适应性比较强的家畜进行研究,旨在揭示 *PON2* 基因的分子生物学机理,为环境监察、人类寿命、畜禽使用寿命和重大疾病等方面的遗传学分析提供依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 试验材料

1.1.1 样本来源 采用7个牛品种478头个体作为试验材料,其中,238头鲁西黄牛(山东省菏泽市牡丹区),42头南阳牛(河南省南阳市黄牛良种繁育场),29头晋南牛(山西省永济晋南牛良种繁育场),24头中国西门塔尔牛(内蒙古科尔沁牛业宝龙山牛场),40头荷斯坦牛(西安草滩奶牛场),52头摩拉水牛和53头尼里-拉菲水牛(广西水牛研究所)。颈静脉采血,0.2%肝素抗凝,低温带回实验室并置于-70℃保存备用。

1.1.2 试验试剂和仪器 试剂主要有 *Taq* DNA 聚合酶、dNTPs、10×buffer、EDTA、丙烯酰胺、甲叉

双丙稀酰胺、过硫酸胺、TEMED、 $\text{HNO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  和  $\text{AgNO}_3$  (普博欣生物技术公司);仪器包括 PCR 仪 (PIC-200,美国)、电泳仪 (BioRADPAC 1000,北京六一)、转移脱色摇床 (TS-1,江苏)、垂直板电泳槽等 (DYcZ-24B 北京六一)。

### 1.2 试验方法

1.2.1 基因组 DNA 提取 常规苯酚/氯仿抽提法从血样中提取基因组 DNA,稀释 DNA 样品至 50 ng/ $\mu\text{L}$ , -70℃保存备用。

1.2.2 PCR 扩增 根据笔者向 GenBank 提交的牛的 *PON2* 基因 mRNA 序列 (EF522785),与牛基因组进行比对,确定9个外显子的位置。用 Primer 5.0 软件设计引物,由北京赛百盛生物工程公司合成。引物序列及扩增片段大小和反应条件见表1。

表1 引物序列及产物大小

Table 1 Sequences of the primers, size of products and reaction conditions

编号 Code	序列 Sequence (5'-3')		退火 Annealing	延伸 Attention	产物大小 Length/bp
E1	F-CTTACTTTACCAACTCACTCCT	R-TGTTCTACCCTTGTTTTCCATC	55.3℃ 30 s	72℃ 30 s	567
E2	F-AAGGCAGTGGGGACATAAAG	R-AATGAGCCGAGAAAGGGACA	57.3℃ 30 s	72℃ 30 s	670
E3-I3-E4	F-ACAAAAGATGAAAGGACC	R-GAAAGCCAAACAGTATAG	55.6℃ 30 s	72℃ 80 s	998
E5	F-TAAAGAATTTACCCAGCAC	R-TAGGGAACCTCTTACCAAAA	55.3℃ 30 s	72℃ 30 s	384
E6-I6-E7	F-CCGCCACGTATTTATTGTAT	R-TTCCCACTGTGTTAATGAAG	53.1℃ 30 s	72℃ 60 s	1 122
E8	F-AAAAGGACTAAACGGACCATC	R-CATGACATTTAGATGCTGACG	57.0℃ 30 s	72℃ 50 s	263
E9	F-TTAGAGCTCACAGTATAGGGC	R-CTGAATAGGTTCTCCGCATC	59.0℃ 30 s	72℃ 40 s	167

E. 外显子 1; I. 内含子 E. Exon 1; I. Intron

PCR 扩增体系为 20  $\mu\text{L}$ ,其中 10×buffer(含 20  $\mu\text{mol/L}$   $\text{Mg}^{2+}$ )2.0  $\mu\text{L}$ ,10  $\mu\text{mol/L}$  dNTPs 0.4  $\mu\text{L}$ ,10  $\mu\text{mol/L}$  上、下游引物各 0.4  $\mu\text{L}$ ,模板 DNA (50 ng/ $\mu\text{L}$ )1.0  $\mu\text{L}$ ,2 U *Taq* DNA 聚合酶 0.25  $\mu\text{L}$ 。反应条件为 95℃预变性 5 min,94℃变性 30 s,退火温度和延伸时间见表 1,40 个循环,72℃延伸 10 min。

1.2.3 SSCP 凝胶电泳与银染 对第 9 外显子片段进行 12%(49:1)的聚丙烯酰胺凝胶电泳检测:取 PCR 产物 2.5  $\mu\text{L}$ ,加入 7.5  $\mu\text{L}$  上样缓冲液(95%去离子甲酰胺、0.025%二甲苯菁、0.25%溴酚兰、0.01%甘油)、98℃变性 10 min,取出后立即置于冰上 5 min 后上样;120 V 电压电泳 7~8 h,进行硝酸银染色,凝胶成像系统拍照。

1.2.4 序列测序 应用鲁西牛的外显子扩增产物,回收后直接测序,检测单核苷酸突变位点:选取 10 头鲁西牛 DNA 池的扩增产物用天为时代公司的

DNA 凝胶回收试剂盒回收,回收产物送诺赛基因公司测序,并进行序列分析。

1.2.5 SSCP 分析 运用 BioEdit 序列分析软件对测序结果进行校正,然后再与银染判断结果的多态类型进行比较。

1.2.4 数据统计与分析 计算基因型频率、等位基因频率、多态信息含量(Polymorphism information content, PIC)、有效等位基因数(Effective allele numbers,  $N_e$ )和群体杂合度(Heterozygosity,  $H$ ),并进行 Hardy-Weinberg 平衡  $\chi^2$  独立性检验。在对不同品种和鲁西牛年龄组的基因型效应进行分析时采用了固定模型:

$$Y_{ijkln} = \mu + a_i + b_j + f_k + g_l + e_{ijkln}$$

$Y_{ijkln}$ :为第  $k$  牛场  $j$  个品种第  $l$  种基因型第  $i$  个年龄组的固定效应; $\mu$ :为平均效应; $a_i$ :为 2~9 岁 6 个年龄组; $b_j$ :品种效应; $f_k$ :场效应; $g_l$ :基因型效

应;  $e_{ijkln}$ : 随机残差效应。运用 SAS9.1 软件的 GLM 过程分析基因型均值, 用邓肯法 (Duncan's) 进行基因型间的多重比较。

## 2 结果与分析

### 2.1 PCR 产物及 SSCP 分析

以牛基因组 DNA 为模板, 扩增得到一条包含第 9 外显子 (161 bp) 在内的大小为 167 bp 的特异性片段 (图 1)。

扩增产物 SSCP 分析结果见图 2。电泳图出现了 3 种带型, AA 型为 2 条带; BB 型为 3 条带; AB 型为 4 条带。测序结果显示, 扩增片段的 98 bp 处的 T→C 突变导致多态位点的产生 (图 3)。

以鲁西黄牛基因组 DNA 为模板, 分别扩增各外显子区段, PCR 产物经直接测序后, 获得 4 个单核苷酸位点 (表 2), 序列见图 3。与 NCBI 比对后均未发现引起所编码氨基酸的改变。

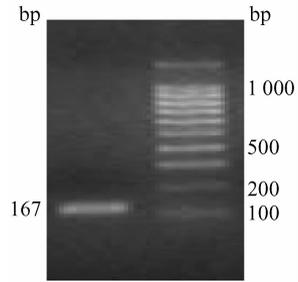


图 1 *PON2* 基因第 9 外显子特异性扩增

Fig. 1 Amplification of exon9 of the *PON2* gene

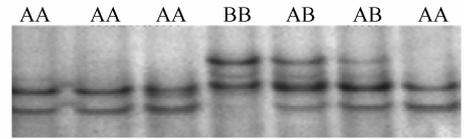


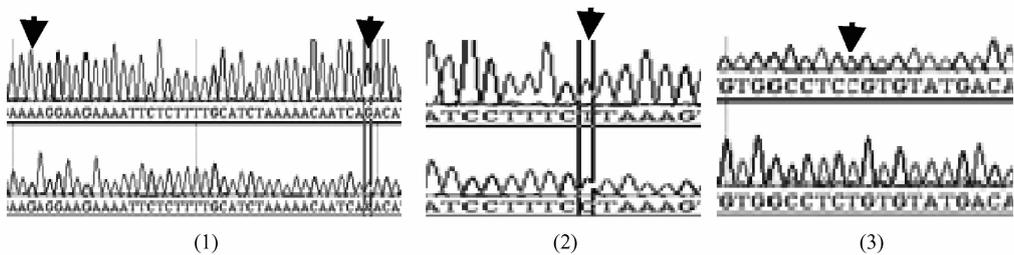
图 2 12% 的聚丙烯酰胺凝胶对外显子 9 基因型分型

Fig. 2 12% denaturing polyacrylamide gel electrophoresis of exon9 genotypes

表 2 *PON2* 基因外显子单核苷酸突变位点及数量

Table 2 The counts and loci of single nucleotide polymorphism in exons of *PON2* gene

外显子 Exon	突变位置 Locus	突变类型 Mutation types		
		缺失 Deletion	替换 Replacement	颠换 Transversion
外显子 5 Exon5	73 110		A/G, G/A	
外显子 6 Exon6	76		T/C	
外显子 9 Exon9	98		C/T	



(1) 为第 5 外显子 A73G, G110A; (2) 为第 6 外显子 T76C; (3) 为第 9 外显子 C98T

(1). Exon5; A73G, G110A; (2). Exon6; T76C; (3). Exon9; C98T

图 3 *PON2* 基因外显子单核苷酸多态位点扫描分析

Fig. 3 Single nucleotide polymorphism loci in exons of the bovine *PON2* gene

### 2.2 遗传多态性各指标分析

基因频率和基因型频率的分布见表 3, 可以看出, 优势等位基因在 7 个品种牛群体中存在差异, 基因型频率在鲁西牛、南阳牛中 AA > AB > BB; 晋南牛则 3 种基因型频率约为 1 : 1 : 1; 中国西门塔尔

牛则出现严重的偏态, BB 基因型为绝对优势基因型; 两种水牛则均缺少 AA 基因型, 且 BB 基因型为优势基因型。

*PIC*, *Ne* 和 *H*, Hardy-Weinberg 平衡检验见表 4, 结果表明: 鲁西牛、晋南牛、南阳牛、荷斯坦牛和尼

表 3 *PON2* 外显子 9 的基因型频率和等位基因频率  
Table 3 Genotypic and Allelic frequencies of *PON2*-Exon9

品种 Species	样本数 Number	基因型频率 Genotype frequencies			等位基因频率 Allele frequencies	
		AA	AB	BB	A	B
鲁西牛 Luxi	238	0.582	0.246	0.172	0.705	0.295
南阳牛 Nanyang	42	0.548	0.310	0.143	0.702	0.298
晋南牛 Jinnan	29	0.310	0.345	0.345	0.483	0.517
中国西门塔尔牛 Chinese Simmental	24	0.043	0.087	0.913	0.083	0.917
荷斯坦牛 Holstein	40	0.55	0.075	0.375	0.625	0.375
摩拉水牛 Murrah buffalo	52	0	0.231	0.769	0.115	0.885
尼里-拉菲水牛 Nili-Ravi buffalo	53	0	0.396	0.604	0.198	0.802

里-拉菲水牛 5 个群体中的多态信息含量 (*PIC*) 均处于 0.25 和 0.50 之间, 表明该位点处于中度多态。中国西门塔尔牛和摩拉水牛为低度多态 ( $PIC < 0.25$ )。经过  $\chi^2$  检验, 南阳牛、晋南牛、中国西门塔

尔牛、摩拉水牛和尼里-拉菲水牛均达到 Hardy-Weinberg 平衡状态, 而鲁西牛和荷斯坦牛在该位点的突变未达到平衡状态。

表 4 基因座位在群体中的多态信息含量、杂合度、有效等位基因数及  $\chi^2$  检验

Table 4 Genetic analyses of *PIC*, *H* and *Ne* in exon9 of *PON2* gene

品种 Species	多态信息含量 <i>PIC</i>	杂合度 <i>H</i>	有效等位基因数 <i>Ne</i>	$\chi^2$
鲁西牛 Luxi	0.329	0.416	1.712	22.271**
南阳牛 Nanyang	0.331	0.418	1.719	2.832
晋南牛 Jinnan	0.375	0.499	1.998	2.778
中国西门塔尔牛 Chinese Simmental	0.141	0.153	1.180	4.959
荷斯坦牛 Holstein	0.367	0.485	1.941	28.579**
摩拉水牛 Murrah buffalo	0.183	0.204	0.183	0.885
尼里-拉菲水牛 Nili-Ravi buffalo	0.267	0.318	0.267	3.235

\*\* means significant difference ( $P < 0.01$ ). The same as below

### 2.3 *PON2* 第 9 外显子 SSCP 多态性与牛品种间和鲁西牛年龄间的差异分析

统计结果表明, 各种基因型在 7 个牛品种间存在极显著的差异 ( $P < 0.01$ ), 而品种间各种基因型间和各品种间差异不显著 ( $P > 0.05$ ), 结果见表 5。

与鲁西牛不同年龄组间的 Duncom's 检验则显示无显著差异 ( $P > 0.05$ ), 各年龄组间无差异, 但 3 种基因型之间则存在极显著的差异 ( $P < 0.01$ ) (表 6)。

SAS 9.1 GLM 过程显示, 3 种基因型均有随着年龄增加而降低的趋势, 但图 4 结果表明, AA 型

表 5 *PON2* 基因外显子 9 不同基因型与牛品种间的差异分析

Table 5 Difference between various genotypes in exon9 of *PON2* gene and bovine breeds

项目 Object	自由度 DF	平方和 SS	均方 Mean square
基因型 Genotypes	2	0.211 3	0.105 6
品种 Breeds	6	0.000 5	0.000 08**
品种 × 基因型 Breeds × Genotypes	12	1.063 4	0.088 6

表 6 *PON2* 基因外显子 9 不同基因型与鲁西牛各年龄组间的差异分析

Table 6 Difference between different genotypes in exon9 of *PON2* gene exon9 and age groups in Luxi cattle

项目 Object	自由度 DF	平方和 SS	均方 Mean square
基因型 Genotypes	2	835.444	417.722**
年龄组 Age groups	5	46.444	9.289
年龄组×基因型 Age groups×Genotypes	10	71.222	7.122

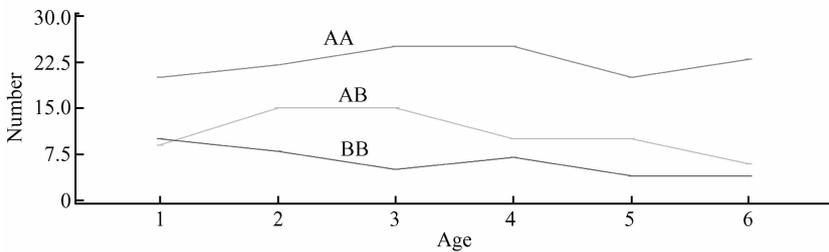


图 4 3 种基因型个体在鲁西黄牛 6 个不同年龄组中的分布曲线  
Fig. 4 The curve was the distribution of individuals of genotypes of AA, AB and BB of *PON2* exon 9 in 6 age groups

尔牛、荷斯坦牛、摩拉水牛和尼里-拉菲水牛 7 个群体 *PON2* 基因第 9 外显子进行了多态性分析,并对所得 3 种基因型的分布进行了鉴定及  $\chi^2$  独立性检验。结果表明:南阳牛、晋南牛、中国西门塔尔牛、摩拉水牛和尼里-拉菲水牛在该位点达到 Hardy-Weinberg 平衡状态,而鲁西牛和中国西门塔尔牛在该位点的突变未达到平衡状态,这可能与这两个品种近年来进行人工选择的结果有关。本研究还发现,鲁西牛、晋南牛、南阳牛、荷斯坦牛和尼里-拉菲水牛 5 个群体该位点处于中度多态,遗传变异较大,有望获得更多的遗传进展。此外,发现 AA 基因型在两个 2 个水牛品种中均未检测到,这一特点是否预示其在水牛中存在隐性 AA 型个体早期致死现象,或是否可以作为水牛和其它牛种进行区分的标志还须进一步研究证实。

通过基因型与不同品种之间和鲁西牛不同年龄间的统计分析,发现不同基因型在各年龄之间存在显著的差异,这证实了上述该基因突变位点基本遗传信息的可靠性;但未发现不同基因型在鲁西牛不同年龄组间有明显的差异,这可能与所选用的样本

和 BB 型个体在一定的年龄之后(约 7 岁),均有数量增加的现象。

### 3 讨论

关于 *PON2* 基因外显子多态性分析,在人类基因组中,主要有 148 位和 311 位氨基酸的变化,其中 C311S 的突变与人类的糖尿病和冠状动脉粥样硬化研究为多,而本研究在牛 *PON2* 基因中未发现有氨基酸的改变。但根据人类 311 位氨基酸在基因组中的位置,针对牛基因组中的相同区域,采用 PCR-SSCP 技术对鲁西牛、南阳牛、晋南牛、中国西门塔

数还不能满足相关的统计分析有关。但从图 4 中可以看出,各种基因型经线性和对数转化后,虽然下降起点不同,但均出现随年龄增长而降低的现象。而从观测值看来,两种纯合子,即 AA 和 BB 基因型在后期均降到一定值后,又开始提高。

在人类和小鼠的研究中,有报道表明,随着年龄的增长,*PON2* 基因的表达也发生一系列相应的改变<sup>[13-16]</sup>。且对长寿人群进行的研究表明,*PON2* 基因 S311C 位点的多态性可能对人类的寿命有重大的影响<sup>[17-20]</sup>。进一步开展牛 *PON2* 基因的研究,对于深入了解该基因的功能,寻找有利的分子标记位点,对提高优质种牛的利用年限,延长优质奶牛的产奶时间进行标记辅助选择(MAS),以及对环境有机磷污染进行监测意义重大。

### 参考文献:

- [1] BROPHY V H, JAMPSA R L, CLENDENNING J B, et al. Effects of 5' regulatory region polymorphisms on paraoxonase gene (*PON1*) expression [J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 68: 1 428-1 436.
- [2] 章 政, 李 江, 张 晨. 2 型糖尿病并脑梗死病人

- 对氧磷酶基因多态性的研究 [J]. 青岛大学医学院学报, 2004, (40)4: 336-337.
- [3] NG C J, WADLEIGH D J, GANGOPADHYAY A, et al. Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein [J]. J Bio Chem, 2001, 276: 44 444-44 449.
- [4] HEINECKE J W, LUSIS A J. Paraoxonase-gene polymorphisms associated with coronary heart disease: support for the oxidative damage hypothesis (Letter) [J]. Am J Hum Genet, 1998, 62: 20-24.
- [5] HUMBERT R, ADLER D A, DISTECHE C M, et al. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism [J]. Nature Genet, 1993, 3: 73-76.
- [6] PRIMO-PARMO S L, HSU C, LAW D J, et al. Location and arrangement of three paraoxonase genes: *PON1*, *PON2* and *PON3*, on human chromosome 7 [J]. Am J Hum Genet, 1996, 59 (Suppl.): A 406.
- [7] PRIMO-PARMO S L, SORENSON R C, TEIBER L, et al. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (*PON1*) is one member of multigene family [J]. Genomics, 1996, 33: 498-507.
- [8] PROCHAZKA M, THOMPSON D B, SCHERER S W, et al. Linkage and association of insulin resistance and NIDDM with markers at 7q21.3-q22.1 in the Pima Indians [J]. Diabetes (Abstract), 1995, 44 (Suppl.): 42A.
- [9] SANGHERA D K, ASTON C E, SAHA N, et al. DNA polymorphisms in two paraoxonase genes (*PON1* and *PON2*) are associated with the risk of coronary heart disease [J]. Am J Hum Genet, 1998, 62:36-44.
- [10] HEGELE R A, CONNELLY P W, SCHERER S W, et al. Paraoxonase-2 gene (*PON2*) G148 variant associated with elevated fasting plasma glucose in non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. J Clin Endocr Metab, 1997, 82: 3 373-3 377.
- [11] 钱庆文, 钱书晓, 王诗瑾. 糖尿病合并冠心病与芳香酯酶基因 Q192R 多态性分析 [J]. 中国临床医学, 2004, 11 (5): 903-905.
- [12] BINZ T, REUSCH T B H, WEDEKIND C, et al. SSCP analysis of Mhc class IIB genes in the threespine stickleback [J]. Journal of Fish Biology, 2001, 58: 887-890.
- [13] 郝云玲, 林丽香, 陈刚, 等. 对氧磷酯酶基因多态性与糖尿病视网膜膜病变的关系 [J]. 福建医药杂志, 2003, 25(2): 108-111.
- [14] 王晓玲, 范中杰, 黄建凤, 等. *PON* 基因簇序列变异筛查研究 [J]. 遗传, 2005, 27(4): 518-522.
- [15] 王莉, 王保捷, 丁梅, 等. 汉族与藏族群体 *PON* 基因座遗传多态性 [J]. 中国法医学杂志, 2004, 4: 232-233.
- [16] CHEN Q I, STEVEN E R, CANDACE MEIS, et al. Association between the severity of angiographic coronary artery disease and paraoxonase gene polymorphisms in the national heart, lung, and blood institute Sponsored Women's Ischemia syndrome evaluation (WISE) study [J]. Am J Hum Genet, 2003, 72: 13-22.
- [17] COLE T B, JAMPSA R L, WALTER B J, et al. Expression of human paraoxonase (*PON1*) during development [J]. Pharmacogenetics, 2003, 13(6): 735-764.
- [18] MARIE-CLAUDE B G, RICHARD W J, DUSOIX A P, et al. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme [J]. The American Society for Clinical Investigation, 1997, 99: 62-66.
- [19] 王晓玲, 范中杰, 黄建凤, 等. *PON* 基因簇潜在功能多态位点与冠心病的关联研究 [J]. 遗传学报, 2005, 32 (7): 675-681.
- [20] WENG G X, CHEN Z Q, DING H, et al. Video-assisted thoraco-scopic surgical technique in cardiovascular surgery (Report of 150 Cases) [J]. Journal of Fujian Medical University, 2003, 37(2): 204.