

2 型糖尿病家系患者 PON2 基因 9 Ser311C→G 多态性的研究 *

孙 宏¹ 李艺萍¹ 杨 炎² 王秀云³ 颜洪海⁴ 苗长青¹ 梁立波¹ 宁 宁¹
孙 亮⁵ 杨 泽⁵

(1 哈尔滨医科大学公共卫生学院 黑龙江 哈尔滨 150086 2 鹤岗市人民医院神经内科 黑龙江 鹤岗 154101 ;

3 大庆市总院集团中临街社区卫生服务站 黑龙江 大庆 163000 ;

4 哈尔滨市疾病预防控制中心传染病预防控制所 黑龙江 哈尔滨 150056 5 卫生部北京医院老年医学研究所 北京 100730)

摘要 目的 研究黑龙江地区汉族人 2 型糖尿病家系的 PON2 基因 9 Ser311C→G 多态性 ,探讨其与 2 型糖尿病发病的关系。方法 :应用聚合酶链式反应 - 限制性内切酶长度多态性(PCR-RFLP)技术 ,对来自于黑龙江地区 120 个 2 型糖尿病家系中的 210 例 2 型糖尿病患者及 319 例正常对照的 PON2 基因 9 Ser311→Cys(C→G)位点进行基因分型。结果 :PON2 基因 9 Ser311C→G 三种基因型在病例组和对照组间整体分布没有统计学意义($P=0.610,df=2$) ;各基因型及等位基因在病例组和对照组间分布没有统计学意义($P>0.05$)。结论 :PON2 基因 9 Ser311C→G 多态性与黑龙江地区汉族人 2 型糖尿病无关 ,PON2 基因可能不是中国人 2 型糖尿病发病的相关易感基因。

关键词 2 型糖尿病 ;PON2 基因 ;单核苷酸多态性

中图分类号 :R587.1 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2012)02-210-05

PON2 Gene 9 Ser311C→G Polymorphism in Chinese Families with Type 2 Diabetes*

SUN Hong¹, LI Yi-ping¹, YANG Yan², WANG Xiu-yun³, YAN Hong-hai⁴, MIAO Chang-qing¹, LIANG Li-bo¹,
NING Ning¹, SUN Liang⁵, YANG Ze⁵

(1 Department of Health Management, Harbin Medical University, Harbin 150086, China;

2 Hegang People's Hospital Department of Internal Neurology, Hegang 154101, China;

3 Daqing Oilfield General Hospital Group Zhong Lin Jie Community Medical Service Station, Daqing 163000, China;

4 Harbin Center of Disease Control and Prevention Department of Infectious Disease Control and Prevention, Harbin 150086, China;

5 Institute of Geriatrics, Beijing Hospital, Ministry of Health, Beijing 100730, China)

ABSTRACT Objective: To detect PON2 gene 9 Ser311C→G polymorphism in Heilongjiang Han families with type 2 diabetes and to investigate their relationship with type 2 diabetes. **Methods:** PCR-RFLP method was used to detect the site of PON2 gene 9 Ser311→Cys(C→G) in 210 individuals from 120 type 2 diabetes families and 319 normal control subjects in Heilongjiang area. **Results:** The overall distribution of the three genotypes of PON2 gene 9 Ser311C→G between cases and controls had no significant difference ($P=0.610, df=2$). The distribution of the all of the genotypes and alleles between cases and controls had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** PON2 gene 9 Ser311C→G polymorphism is not related to type 2 diabetes in Heilongjiang Han nationality. PON2 gene may not be a related gene of type 2 diabetes in Chinese.

Key words: Type 2 diabetes; PON2 gene; Single nucleotide polymorphism

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)02-210-05

前言

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus ,T2DM)是以高血糖为特征的一类增龄性、慢性内分泌代谢性疾病 ,为胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗所致^[1]。目前 ,糖尿病已经继心血管疾病和肿瘤之后成为危害人们健康的第三位严重的慢性非传染性疾病^[2]。其患病率不但在发达国家 ,而且在发展中国家都在逐年增加^[3]。

中国糖尿病患病率为 9.7% ,患病人数为 9240 万 ,已经超越了印度和美国 ,成为全球糖尿病人数最多的国家^[4]。其中 ,T2DM在糖尿病患者中所占比例为 90%~95%^[5]。大量研究显示 ,氧化应激在 T2DM 及其并发症的发生、发展过程中起着重要的作用^[6]。氧化应激是指机体或细胞内氧自由基的产生与消除失衡 ,或外源性氧化物质的过量摄入 ,导致活性氧在体内或细胞内蓄积而引起的细胞毒性过程^[7]。与减轻氧化应激有关物质的基因现已

* 基金项目 国家自然科学基金(30671802) ;黑龙江省教育厅科学技术研究项目(11521145) ;黑龙江省卫生厅医学科研项目(2006-291) ;黑龙江省卫生厅科研项目(2009-510) ;中国博士后科学基金项目(20060390812)

作者简介 :孙宏(1965-) ,女 ,博士 ,教授 ,硕士生导师 ,主要研究方向 2 型糖尿病分子流行病学。

电话 :0451-86620193 E-mail sunhong_1965@yahoo.com.cn

(收稿日期 :2011-10-05 接受日期:2011-10-30)

成为研究 T2DM 及其并发症的重要候选基因之一^[8]。对氧磷酶 2(Paaronase2, PON2)基因具有抗氧化能力,能够阻止低密度脂蛋白(LDL)过度氧化,逆转已被轻度氧化的 LDL 继续氧化,而且能够抑制氧化 LDL 引起的单核细胞的趋化性^[9]。PON2 基因定位于 7q21.3,由 9 个外显子,8 个内含子组成^[10],它的基因编码区在 2 个位点具有多态性,分别是 148 位丙氨酸(alanine, A)/甘氨酸(glycine G)和 311 位半胱氨酸(cysteine C)/丝氨酸(serine S)^[11]。Hegele 等^[12]研究报道这两个多态性存在着显著的连锁不平衡。目前为止尚未见到有关 PON2 基因多态性与中国北方人群 T2DM 发病的关系的报道。本研究采用病例-对照研究方法、应用 PCR-RFLP 分子生物学实验技术,对中国北方黑龙江地区汉族人群 T2DM 家系的 PON2 基因 9 Ser311C→G 多态性分布进行了检测,并探讨其与 T2DM 发病的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

按照世界卫生组织 (WHO)1999 年制订的糖尿病诊断标准^[13],于 2003 年 4 月至 2004 年 4 月,选取黑龙江省哈尔滨市、牡丹江市、大庆市和绥化市作为研究现场进行 T2DM 家系流行病学调查。收集其同胞或父母中至少还有 1 人为 T2DM 患者的家系,选择 120 个 T2DM 家系中的 210 例 T2DM 患者(男性 79 例,女性 131 例)作为本研究的病例组。对照组是黑龙江地区糖尿病普查和筛选的随机人群中的健康人群,无直接血缘关系且无糖尿病家族史,共计 319 例(男性 181 例,女性 138 例)。采用统一编制的流行病学调查表,由经过专门培训的调查员对所有研究对象进行调查。调查项目包括姓名、性别、年龄、文化程度等,以及初诊日期、发病史、症状、家族史、既往疾病史、孕产史及预防控制措施等。同时对研究对象进行体格检查(身高、体重、腰围、臀围、血压、脉搏)、空腹血糖及餐后 2h 血糖检测等。

1.2 研究方法

1.2.1 基因组 DNA 的提取 采用盐析法从外周血有核细胞中提取基因组 DNA,提取 DNA 过程尽量低温操作。所用离心管、吸管等实验仪器均需蒸馏水洗净,高压消毒,以防污染。

1.2.2 DNA 的 PCR 扩增 运用聚合酶链式反应 (PCR) 扩增 PON2 基因 9 Ser311C→G 多态性的 DNA 片段。引物序列为 F: 5'TGG AAA ACA GGG CTT ATT GAT GA3' R: 5'CTG GGT CAA TGT TGC TGG TTA AA3'。上述引物序列由 GeneTool 软件设计,引物由北京赛百盛基因技术有限公司合成。引物被稀释为 20pmol/μl,分装,于 -20℃ 保存。反应条件为 94℃ 预变性 300s,94℃ 变性 30s,60℃ 退火 30s,72℃ 延伸 60s,30 个循环后延伸 300s。

1.2.3 PON2 基因 9 Ser311C→G 多态性的检测 PON2 基因 9 Ser311C→G 多态性的检测采用 PCR-RFLP 方法:取 PCR 产物,经限制性内切酶酶切、消化后酶切产物 8%聚丙烯酰胺凝胶电泳,紫外灯下观察酶切产物,读取基因型。

1.2.4 统计学处理 所有流行病学调查资料和实验室数据在 Epidata3.1 软件中建立数据库,并进行逻辑校验。用 Hardy-Weinberg 平衡检验基因频率的代表性,组间基因型及等位基因频率比较采用四格表 2 检验,组间均数检验用方差分

析。所有统计学分析均使用 SAS8.0 软件完成。

2 结果

2.1 PON2 基因 9 Ser311C→G 多态性电泳结果

PON2 基因第 9 外显子 311 位密码子上 Ser311→Cys 位点存在多态。当 C 突变成 G 则可形成一个限制性内切酶 Dde 的酶切识别位点。通过 PCR 扩增得到 172 bp 的 PON2 基因片段,经限制性内切酶 Dde 消化后进行 8%聚丙烯酰胺凝胶电泳,EB 染色后观察分型结果。基因变异改变了一个 CC 基因纯合子产生 105bp 和 67bp 两条片段(128bp 是另外一个切点)。野生型 GG 不含酶切位点,仅有一条 172bp 的片段,纯合突变型 CC 含有酶切位点,应被 Dde 完全消化,形成 105 bp 和 67 bp 两条片段;杂合子被部分酶切则显示 172 bp、105 bp 和 67 bp 三条片段(图 1)。

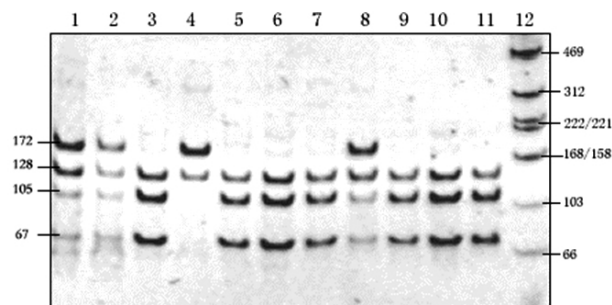


图 1 PON2 基因 9 Ser311C→G 多态性聚丙烯酰胺凝胶电泳图:4:GG 型,3、5、6、7、9、10、11:CC 型,1、2、8:CG 型,12:Marker

Fig.1 PON2 gene 9 Ser311C→G polymorphism analyzed by polyacrylamide gel electrophoresis :Lane 4: GG; Lane 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11: CC; Lane 1, 2, 8: CG; Lane 12: Marker

2.2 PON2 基因 9 Ser311→Cys(C→G)位点基因型频率和等位基因频率分布

病例组和对照组基因型频率经 Hardy-Weinberg 拟和优度检验,病例组 $P>0.05$,提示此基因各基因型在病例组中平衡,所选病例样本的群体代表性好,对照组 $P>0.05$,提示此基因各基因型在对照组中亦符合 Hardy-Weinberg 平衡,所选病例样本的群体代表性也较好。病例组和对照组 PON2 基因 9 Ser311→Cys(C→G)多态性基因型频率和等位基因频率的比较见表 1。

2.3 PON2 基因 9 Ser311→Cys(C→G)位点病例组对照组各基因型临床指标比较

2.3.1 病例组各基因型表型及临床指标比较 采用方差分析的两两比较方法,方差齐性时用 Bonferroni Test 检验,方差不齐时用 Tamhane's Test 检验,进行病例组 PON2 基因不同基因型的各种临床指标比较,临床指标包括年龄 (AGE)、体重指数 (BMI)、腰臀比(WHR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖 (Fasting)、OGTT 2 小时血糖 (Glu2h) 及身高 (Height)、体重 (Weight)、腰围(Waist)、臀围(Hc),见表 2。

2.3.2 对照组各基因型表型及临床指标比较 采用与病例组相同的方法,进行对照组 PON2 基因不同基因型的各种临床指标比较,所选临床指标与病例组相同,见表 3。

表 1 病例组和对照组 PON2 基因 9 Ser311→Cys(C→G)位点基因型频率和等位基因频率的比较

Table 1 Comparison of genotype distribution and allele distribution of PON2 gene 9 Ser311→Cys(C→G) site between cases and controls

PON2	HWE (P)	n	Genotype (%)			Allele (%)	
			CC	CG	GG	C	G
Case	0.073	206	134 (65)	69 (33)	3(2)	337(82)	75(44)
Control	0.406	303	200 (66)	95 (31)	8(3)	495 (82)	111(18)
$\chi^2=0.987, P=0.610(df=2)$							
$\chi^2(df=1)$			0.050	0.258	0.813	0.002	0.002
$P(df=1)$			0.823	0.612	0.367	0.963	0.963
OR			0.958	1.103	0.545		
95% CI			0.661-1.391	0.756-1.609	0.143-2.079		

表 2 病例组 PON2 基因 9 Ser311→Cys(C→G)位点不同基因型临床指标比较

Table 2 Comparison of clinical indicators of different genotypes of PON2 gene 9 Ser311→Cys(C→G) site in the case group

PON2	CC	CG	GG	PCC-CG	PCC-GG	PCG-GG
N=206	134	69	3			
AGE	57.6± 11.5	56.2± 11.2	68.7± 4.0	1.000	0.293	0.190
BMI	25.0± 3.5	25.2± 3.8	27.8± 5.9	1.000	0.571	0.671
WHR	0.9± 0.1	0.9± 0.1	0.9± 0.1	1.000	1.000	1.000
Glu2h	13.8± 5.1	13.9± 5.1	12.4± 3.7	1.000	1.000	1.000
SBP	135.4± 21.0	137.9± 22.3	123.3± 20.8	1.000	1.000	0.750
DBP	83.8± 11.9	86.2± 12.5	76.7± 11.5	0.573	0.943	0.557
Height	163.4± 7.9	164.8± 7.8	173.7± 7.5	0.699	0.079	0.172
Weight	67.1± 11.6	68.6± 12.2	85.0± 23.9	0.792	0.692	0.734
Waist	87.4± 9.8	88.9± 9.6	100.9± 22.6	0.668	0.793	0.837
Hc	98.2± 7.8	99.7± 8.3	109.4± 22.8	0.509	0.863	0.902
Fasting	10.0± 3.8	9.9± 3.8	9.6± 1.2	1.000	1.000	1.000

脏表达 ,其作用是水解组织中的磷酸酯。血清中的 paraoxonase 能 ,可以分解芳香脂类化合物 ,具有一定的解毒作用^[17]。PON2 与人体中的高、低密脂蛋白代谢有关^[16]。PON2 具有抗氧化功 还参与 PON1、PON3 的减少血管氧自由基(ROS)的作用 ,从而

表 3 对照组 PON2 基因 9 Ser311→Cys(C→G)位点不同基因型临床指标比较

Table 3 Comparison of clinical indicators of different genotypes of PON2 gene 9 Ser311→Cys(C→G) site in the control group

PON2	CC	CG	GG	PCC-CG	PCC-GG	PCG-GG
N=293	194	91	8			
AGE	45.3± 5.9	45.2± 5.7	42.6± 1.7	1.000	0.585	0.663
BMI	23.6± 2.7	24.4± 3.3	22.5± 2.8	0.098	0.956	0.261
WHR	0.9± 0.1	0.9± 0.1	0.8± 0.1	1.000	1.000	1.000
Glu2h	4.5± 1.2	4.4± 1.1	4.7± 1.0	0.672	1.000	1.000
SBP	86.9± 13.3	87.0± 12.3	135.1± 18.6	1.000	1.000	1.000
DBP	104.4± 8.2	105.2± 7.9	100.4± 6.8	1.000	0.488	0.311
Height	167.7± 6.8	167.0± 7.2	165.5± 7.3	1.000	1.000	1.000
Weight	78.4± 8.4	80.1± 8.6	73.8± 6.1	1.000	1.000	0.620
Waist	88.5± 7.9	88.6± 9.3	87.9± 10.5	0.368	0.392	0.134
Hc	96.3± 7.0	98.0± 6.8	92.3± 3.6	0.175	0.319	0.078
Fasting	4.3± 0.7	4.6± 0.8	4.6± 0.2	0.304	1.000	0.586

3 讨论

PON 是一个多基因家族 ,包括 PON1、PON2 和 PON3 ,它

们均位于人类 7 号染色体长臂 q21.3-22.1^[14]。从进化的角度看 , PON2 年代最久远 ,PON3 和 PON1 紧随其后^[15]。PON 基因产物 是血清中的二乙基对硝基苯磷酸酯酶(paraoxonase) ,主要在肝

对细胞凋亡及动脉粥样硬化的过程产生影响^[18]。

本次研究结果表明,PON2 外显子 9 Ser311→Cys 变异的基因型频率在病例组和对照群体中分布的差异没有统计学意义($\chi^2=0.987$ $df=2$ $P=0.610>0.05$)。PON2 外显子 9 Ser311→Cys 多态位点的野生型纯合子 CC 在人群中最为常见,其基因型频率在病例组和对照组中分别达 65%和 66%;杂合子 CG 基因型频率在病例组和对照组中分别为 33%和 31%;GG 基因型频率在病例组和对照组中则分布较低,频率分别为 2%和 3%。CC 基因型在病例组和对照组间差异没有统计学意义($\chi^2=0.05$, $P=0.823>0.05$),其 OR 值相对于非 CC 型即 (CG+GG) 基因型为 $0.958<1$,且其 95%置信区间(0.661-1.391)的下限 <1 。CG 基因型在病例组和对照组间分布差异没有统计学意义($\chi^2=0.258$, $P=0.612>0.05$)。GG 基因型在病例组和对照组间分布差异没有统计学意义($\chi^2=0.813$, $P=0.367>0.05$)。其 OR 值相对于非 GG 型即 (CG+CC) 基因型为 $0.545<1$,且其 95%置信区间(0.143-2.079)的下限 <1 。等位基因 A、G 在在病例组和对照组间分布差异没有统计学意义($\chi^2=0.002$ $P=0.963>0.05$)。研究结果提示 PON2 基因 9 Ser311→Cys(C→G)位点 CC、CG、GG 三种基因型在病例组和对照组间分布差异没有统计学意义,C、G 等位基因在病例组和对照组间分布差异也没有统计学意义。

本研究结果还显示,T2DM 病例组 PON2 基因 9 Ser311→Cys(C→G)位点不同基因型的临床指标比较,差异没有统计学意义 P 值均大于 0.05;对照组 PON2 基因 9 Ser311→Cys(C→G)位点不同基因型的临床指标比较,差异也没有统计学意义, P 值也均大于 0.05。研究结果提示 PON2 基因 9 Ser311→Cys(C→G) 位点 CC、CG、GG 三种基因型的临床指标在病例组和对照组中的分布均没有明显差异。

Prochazka 等^[11]在对 Pima 印第安人的全基因组扫描研究中发现了 T2DM 的易感基因 PON2 Ser 311/Cys 和 Ala147/Gly。Hegele 等^[19]在对 Oji-Cree 人群进行群体研究发现 G148 等位基因纯合子与空腹血糖和 T2DM 发病有关。有报道指出糖尿病患者体内的 PON 活性较正常人低^[20],PON2 基因 311CC 可引起明显的血糖控制不良^[21]。PON2 基因多态性还与糖尿病并发症有关。Pinizzotto 等^[22]对 299 例瑞士糖尿病患者研究发现 PON2-148 与 PON2-311 的基因多态性与糖尿病肾病的发病明显相关。此外有研究表明 PON 基因家族多态性与心血管疾病相关^[23-26]。这些都表明 PON2 基因的变异可能与 T2DM 发病有潜在的关联,是一个有价值的候选基因。

本次研究首次对中国北方黑龙江地区汉族人群 T2DM 与 PON2 基因 9 Ser311C→G 多态性的相关性进行探讨,填补了国内边远北方地区汉族人群 T2DM 候选易感基因 PON2 研究的空白。研究结果提示 PON2 基因 9 Ser311C→G 三种基因型在病例组和对照组间整体分布没有统计学意义($P=0.610$, $df=2$),各基因型及等位基因在病例组和对照组间分布也没有统计学意义($P>0.05$);且三种基因型的临床指标在病例组和对照组中的分布均没有明显差异。以此次研究结果可以得出 PON2 基因 9 Ser311C→G 多态性与中国北方黑龙江地区汉族人群 T2DM 发病无关的结论。

参考文献(References)

[1] 陈文华,郭欣,邢燕,等.糖尿病及其视网膜病变患者氧化应激状态的

评价[J].中国全科医学,2010,13(4B): 1173-1175

Chen Wen-hua, Guo Xin, Xing Yan, et al. Study of Oxidative Stress Status in Patients with Diabetes Mellitus and Diabetic Retinopathy[J]. Chinese General Practice, 2010, 13(4B): 1173-1175

[2] 张利.社区糖尿病健康教育[J].中国医学文摘·内科学,2006,27(3): 254-256

Zhang Li. Community health education for diabetes mellitus patients [J]. China Medical Abstracts (Internal Medicine), 2006, 27 (3): 254-256

[3] 刘定山.血清胱抑素 C(CysC)检测在糖尿病肾病早期诊断中的临床意义[J].医学信息,2011,24(8): 4966-4967

Liu Ding-shan. The clinical significance of serum cystatin C (CysC) detection in early diagnosis of diabetic nephropathy[J]. Medical Information, 2011, 24(8): 4966-4967

[4] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101

[5] Pontiroli AE. Type 2 diabetes mellitus is becoming the most common type of diabetes in school children[J]. Acta Diabetol, 2004, 41: 85-90

[6] Weber WW. Influence of Heredity on Human Sensitivity to environmental chemicals[J]. Environ Mol Mutagen, 1995, 25: 102-114

[7] La Du BN, Adkins S, Kuo CL, et al. Studies on human serum paraoxonase/arylesterase[J]. Chem Biol Interactions, 1993, 87(1): 25-34

[8] Smolen A, Eckerson HW, Gan KN, et al. Characteristics of the genetically determined allozymic forms of human serum paraoxonase/arylesterase[J]. Drug Metab Dispos, 1991, 19(1): 107-112

[9] Watson AD, Berliner JA, Hama 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: 2882-2891

[10] 洗文川,赵斌.对氧磷酶-2(PON2)基因研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2007,7(6): 474-477

Xian Wen-chuan, Zhao Bin. Paraoxonase2 (PON2) gene research progress [J]. Nervous Diseases and Mental Health, 2007, 7 (6): 474-477

[11] Mochizuki H, Scherer SW, Xi T, et al. Human PON2 gene at 7q21.3: cloning, multiple mRNA forms, and missense polymorphisms in the coding sequence[J]. Gene, 1998, 213: 149-157

[12] Hegele RA. Paraoxonase Genes and Disease [J]. Ann Med, 1999, 31 (3): 217-224

[13] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型 [J]. 中国糖尿病杂志, 2000,8(1): 5-6

Qian Rong-li. On the new diagnostic criteria of diabetes mellitus and type[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2000, 8(1): 5-6

[14] Eckerson HW, Romson J, Wyte C, et al. The Human Serum Paraoxonase Polymorphism: Identification of Phenotypes by Their Response to Salts[J]. Am J Hum Genet, 1983, 35: 214-227

[15] Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2004, 369: 78-88

[16] 吴涤,陈大方,孙美莲,等.PON2 基因遗传多态性与月经周期过长的关系[J].安徽医科大学学报,2000,35(2):125-127

Wu Di, Chen Da-fang, Sun Mei-lian, et al. Association of PON2 gene polymorphisms with the risk of long menstrual cycle[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2000, 35(2): 125-127

- [17] Sorenson RC, Primo-Parmo SL, CamPer SA, et al. The Genetic mapping and Gene Structure of Mouse Paraaxonase/Arylesterase [J]. Genomics, 1995, 30(3): 431-438
- [18] Horke S, Witte I, Wilgenbus P, et al. Paraaxonase-2 Reduces Oxidative Stress in Vascular Cells and Decreases Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Caspase Activation [J]. Circulation, 2007, 115 (15): 2055-2064
- [19] Hegele RA, Connelly PW, Scherer SW, et al. Paraaxonase-2 Gene (PON2)G148 Variant Associated with Elevated Fasting Plasma Glucose in Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1997, 82(10): 3373-3377
- [20] Ferretti G, Bacchetti T, Busni D, et al. Protective Effect of Paraaxonase Activity in High-Density Lipoproteins against Erythrocyte Membranes Peroxidation: A Comparison between Healthy Subjects and Type 1 Diabetic Patients [J]. Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6): 2957-2962
- [21] Robertson KS, Hawe E, Miller GJ, et al. Talmud PJ, Humphries SE. Human paraaxonase gene cluster polymorphisms as predictors of coronary heart disease risk in the prospective Northwick Park Heart Study II [J]. Biochim Biophys Acta, 2003, 1639(3): 203-212
- [22] Pinizzotto M, Castillo E, Fiaux M, et al. Paraaxonase2 polymorphisms are associated with nephropathy in Type II diabetes [J]. Diabetologia, 2001, 44: 104-107
- [23] Mackness B, Durrington PN, Abuashia B, et al. Low paraaxonase activity in type II diabetes mellitus complicated by retinopathy[J]. Clinical Science, 2000, 98: 355-363
- [24] Sanghera DK, Aston CE, Saha N, et al. DNA Polymorphisms in Two Paraaxonase Genes (PON1 and PON2) Are Associated with the Risk of Coronary Heart Disease[J]. Am. J. Hum. Genet, 1998, 62: 36-44
- [25] Leus FR, Zwart M, Kastelein JP, et al. PON2 gene variants are associated with clinical manifestations of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients [J]. Atherosclerosis, 2001, 154 (3): 641-649
- [26] 邵海琴,周新,李霞,等. PON2 基因 Cys-Ser311 多态性与冠心病的关系[J].中国老年学杂志,2004,24(1):30-31.
- Shao Hai-qin, Zhou Xin, Li Xia, et al. Association of PON2 gene Cys-Ser311 polymorphism with coronary heart disease [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2004, 24(1): 30-31

(上接第 203 页)

- [13] Jane JK, Dorothy DS. TLR4 and insulin resistance[J]. Gastroenterology Research and Practice,2010, 2010(8):1-11
- [14] Wei Y, Chen K, Whaley-Connell A, et al. Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species [J]. American Journal of Physiology, 2008,294(3):673-680
- [15] 穆颖,季爱玲,刘寒强等. 原代培养骨骼肌细胞胰岛素抵抗模型的建立[J].现代生物医学进展, 2008, 8(3) :433-436
- Mu Ying, Ji Ai-Ling,Liu Han-qiang, et al. Establishment of Insulin Resistance Model in Primary Culture Skeletal Muscle Cell [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2008,8(3):433-436
- [16] Olga IV, Kahraman T, Tamara TT, et al. Inducible Toll-like Receptor and NF- κ B Regulatory Pathway Expression in Human Adipose Tissue[J].Obesity, 2008,16(5):932-937