

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.30.013

中国汉族 apoB 基因 *EcoRI*、*XbaI*、*MspI*、Ins/Del 及 3' 端 VNTR 位点的多态性研究

谢金卫¹ 张文超² 张磊² 梁发胜² 何顺朋² 骆晓枫¹ 周俊宜^{3△}

(1 中山大学医学实验教学中心 广东 广州 510080; 2 中山大学中山医学院临床二系 广东 广州 510080;

3 中山大学中山医学院生化教研室 广东 广州 510080)

摘要 目的: apo B 基因多态性对群体遗传学、心血管疾病等研究领域有着重要的价值, 本文分析了中国汉族人群中 apoB 基因 *EcoRI*、*XbaI*、*MspI*、Ins/Del 及 3' 端 VNTR 等 5 个多态性位点的等位基因频率分布, 为相关研究提供基础资料。**方法:** 应用 PCR-RFLP 技术分析 *EcoRI*、*XbaI*、*MspI* 等 3 个位点的多态性分布, 应用常规 PCR 方法分析 Ins/Del 及 3' 端 VNTR 等 2 个位点的多态性分布。**结果:** ① 人群中 *EcoRI* 位点有 E+ 及 E- 两种等位基因, 基因频率分别为 87.1% 和 12.9%; *XbaI* 位点有 X+ 及 X- 两种等位基因, 基因频率分别为 6.1% 和 93.9%; *MspI* 位点有 M+ 及 M- 两种等位基因, 基因频率分别为 97.1% 和 2.3%; Ins/Del 位点有 Ins 及 Del 两种等位基因, 基因频率分别为 70.7% 和 29.3%; 3' 端 VNTR 位点有 16 种等位基因, 其中以 HVE34 与 HVE36 最为常见, 频率分别为 33.4% 与 21%。② 连锁不平衡分析表明, 5 个位点间除 *XbaI* 与 Ins/Del 间存在较弱的连锁不平衡 ($D'=0.911$, $r^2=0.175$), 其余位点间无显著连锁不平衡。**结论:** 数据比对表明, 5 个多态性位点的基因型和等位基因频率存在民族、种族差异, 因此在 apo B 基因相关研究中应充分考虑遗传背景造成的影响。

关键词: 载脂蛋白 B; 基因多态性; 连锁不平衡

中图分类号: R394.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)30-5849-06

Study on *EcoRI*, *XbaI*, *MspI*, Ins/Del and 3'VNTR Polymorphism of Apolipoprotein B Gene in Han Nationality

XIE Jin-wei¹, ZHANG Wen-chao², ZHANG Lei², LIANG Fa-sheng², HE Shun-peng², LUO Xiao-feng¹, ZHOU Jun-yi^{3△}

(1 Experimental Center for Medical Teaching, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, 510080, China;

2 The 2nd Dept. of Clinical Medicine, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, 510080, China ;

3 The Dept. Of Biochemistry, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, 510080, China)

ABSTRACT Objective: The polymorphism of Apolipoprotein B Gene is important in the field of population genetics and cardiovascular disease research. We study polymorphic sites of Apolipoprotein B Gene such as *EcoRI*, *XbaI*, *MspI*, Ins/Del and 3'VNTR in Chinese Han Nationality. **Methods:** PCR-RFLP technique was used in analyzing the genotype of *EcoRI*, *XbaI* and *MspI*. PCR and gel electrophoresis were used in analyzing the genotype of Ins/Del and 3'VNTR. **Results:** ① There are two alleles were found in the site of *EcoRI*. Their frequencies were E+=87.1% and E-=12.9%. There were two alleles were found in the site of *XbaI*. Their frequencies were X+=6.1%, X-=93.9%. There are two alleles were found in the site of *MspI*. Their frequencies were M+=97.1% and M-=2.3%. There were two alleles found in the site of Ins/Del. Their frequencies were Ins=70.7% and Del=29.3%. Totally 16 alleles were found in the site of 3'VNTR. The HVE34 and HVE36 were the most common, and the frequencies of HVE32 and HVE34 were 33.4% and 21%. ② A meaningful Linkage disequilibrium was found between *XbaI* and Ins/Del ($D'=0.911$, $r^2=0.175$). **Conclusion:** There is a frequency difference of genotype and allele in the 5 sites of apoB among different nationalities ethnic population.

Key words: ApoB; Genetic Polymorphism; Linkage Disequilibrium

Chinese Library Classification(CLC): R394.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)30-5849-06

前言

载脂蛋白 B (apoB) 是 VLDL、IDL 和 LDL, 即所有致病性脂蛋白或非高密度脂蛋白 (nHDL) 的主要载脂蛋白, 其主要功能是转运内源性胆固醇, 维持体内胆固醇平衡^[4]。apoB 基因位于人类第二号染色体短臂的 23-24 区, 全长 43 kb, 含有 29 个外显子和 28 个内含子^[1]。所有载脂蛋白基因中, apoB 基因具

有最明显的多态性, apoB 基因的一个或几个位点的微小变异有可能对载脂蛋白的结构或血脂代谢途径产生一定的影响, apoB 基因的多态性与个体血脂的变化乃至与血脂代谢异常的相关疾病有可能具有相关性^[2]。因此, 目前有关 apoB 基因多态性与动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗死等关系已成为各个国家的研究热点, 国内外研究均显示 apoB 基因的多态性与血脂代谢及相关疾病具有不同程度的关联性, 但研究同时发现, 群体不同得到的关联程度不同, 可能与不同群体和民族的遗传背景和环境背景不同有关^[3-7]。因此, 需要排除种族、人群和环境等因素的影响, 才能进一步证实 apoB 基因与血脂及相关疾病的关系。本研究以中国汉族群体作为研究对象, 通过 PCR、限制性内切酶片段长度多态性分析 (RFLP) 等方法研究 apoB 基因 5 个多态性位点 *EcoRI*、*XbaI*、*MspI*、Ins/Del 和 3'VNTR 的基因多态

作者简介: 谢金卫 (1968-), 男, 助理实验师, 主要研究方向: 分子医学, E-mail: xiejw@mail.sysu.edu.cn

△通讯作者: 周俊宜, 电话: 020-87330770,

E-mail: zhoujy@mail.sysu.edu.cn

(收稿日期: 2014-03-18 接受日期: 2014-04-15)

性数据,为高血脂症、动脉粥样硬化、冠心病等疾病发病机制的探讨及疾病的早期诊断、防治提供有价值的基础资料。

1 材料与方法

1.1 样本和试剂

按照知情同意的原则,采集在广州中山大学就读的大学生汉族无关个体 198 人的生理盐水漱口液,个体中来自中国北方地区和南方地区的人数相当,全部样品均在采集当天进行基因组 DNA 的提取。蛋白酶 K(SIGMA)、premix taq PCR 试剂盒及 DNA Marker 均购自 TaKaRa,琼脂糖(OXOID)、内切酶 *EcoRI*、*XbaI*、*MspI* 均购自 Fermentas,丙烯酰胺、甲叉双丙烯酰胺均购自 FARCO,其余化学试剂均为国产。*EcoRI*、*XbaI* 及 *Ins/Del* 位点的 PCR 扩增引物序列均参照 Gajra B 等^[3],*MspI* 位点的 PCR 扩增引物序列参照 Soria LF^[4],3'VNTR 的 PCR 扩增引物序列参照罗超权等^[5],5 对引物的序列如下(由上海铂尚生物技术公司合成,5'→3'):*EcoRI* (CTGAGAGAAGTGTCTTCGAAG, CTCGAAAGGAAGTGTAAATCAC),*XbaI* (GGAGACTATTCA-GAAGCTAA,GAAGAGCCTGAAGACTGACT),*MspI* (CTGA-GAGAAGTGTCTTCGAAG,CTCGAAAGGAAGTGTAAATCA-C),*Ins/Del* (CTGAGAGAAGTGTCTTCGAAG,CTCGAAAGG-AAGTGTAAATCAC),3'VNTR (CTGAGAGAAGTGTCTTCGA-AG,CTCGAAAGGAAGTGTAAATCAC)

1.2 实验方法和步骤

1.2.1 口腔粘膜上皮细胞基因组 DNA 的提取 将生理盐水漱口液 10 mL 转移至 15 mL 离心管,8000 rpm 离心 10 min 得到口腔粘膜上皮细胞。将口腔粘膜上皮细胞重悬于 0.5 mL 抽提缓冲液 (100 mM Tris, 50 mM EDTA, 200 mM NaCl, 0.5% SDS, 200 ug/ml 蛋白酶 K, pH 8.0), 65℃ 水浴 30 分钟,依次加入等体积的饱和酚:酚:氯仿(1:1)和氯仿:异戊醇(24:1),分别抽提 1 次。DNA 用乙醇洗涤并经 70%乙醇洗涤后室温干燥,加入适量 TE 缓冲液溶解, -20℃ 保存备用。

1.2.2 PCR 扩增 5 个位点的 PCR 扩增均使用 TaKaRa 公司的 premix taq PCR 试剂盒,反应体系均为总体积 30 μL: DNA 模板约 0.3~0.5 μg, premix tap 15 μL (TaqI.25 U, dNTP 各 0.4 mM, 2× PCR Buffer), 上下游引物各 0.5 μL (10 μmol), 用蒸馏水补足至 30 μL。扩增使用 HEMA3200 型 PCR 扩增仪,5 个位点的扩增程序分别如下: *EcoRI* (94℃ 预变性 7 min; 94℃ 变性 1 min, 58℃ 复性与延伸 3 min, 进行 30 个循环; 最后 72℃ 再延伸 5 min), *XbaI* (94℃ 预变性 4 min; 92℃ 变性 1 min, 58℃ 复性与延伸 5 min, 进行 35 个循环; 最后 58℃ 再延伸 10 min), *MspI* (94℃ 预变性 7 min; 94℃ 变性 1 min, 60℃ 复性 1 min, 72℃ 延伸 1 min, 进行 30 个循环; 最后 72℃ 再延伸 5 min), *Ins/Del* (92℃ 预变性 4 min; 92℃ 变性 1 min, 65℃ 复性与延伸 1.5 min, 进行 35 个循环; 最后 65℃ 再延伸 5 min), 3'VNTR (94℃ 预变性 7 min, 94℃ 变性 1 min, 60℃ 退火及延伸共 4 min, 进行 30 个循环, 最后 60℃ 再延伸 10 min)

1.2.3 5 个位点基因多态性的检测与分型 *EcoRI*、*XbaI*、*MspI* 酶切位点均通过 PCR-RFLP 技术检测, 先建立 30 μL 酶切体系, 混匀后 37℃ 酶切 12 小时, 2% 琼脂糖凝胶电泳分离酶切产物, 凝胶成像仪拍照电泳结果; *Ins/Del* 位点的 PCR 产物经 8%

非变性聚丙烯酰胺凝胶垂直电泳 (PAGE) 后, 银染显色观察分析条带; 3'VNTR 位点的 PCR 产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳分离, 凝胶成像仪拍照电泳结果, 然后通过软件估算 PCR 产物的分子量, apoB 3'VNTR 序列由两端 152 个保守序列和中间以 15 bp 核心序列多次重复组成, 核心序列重复次数由以下公式估算获得: (扩增片段 bp 数 - 152 bp) / 15 bp。

1.3 群体遗传学分析

用直接计数法计算 5 个位点的等位基因频率分布, 研究对象与 Hardy-Weinberg 平衡的符合程度通过 SPSS 软件分析; 使用 SHEsis 在线软件进行 5 个位点间的连锁不平衡分析 (网址: <http://analysis2.bio-x.cn/SHEsisMain.htm>), 对连锁不平衡系数 D' 及 r^2 值进行判断^[6], 以 $r^2 > 0.100$ 为存在有意义的连锁不平衡, $D' > 0.75$ 和 $r^2 > 0.33$ 则存在强连锁不平衡。

2 结果

2.1 *EcoRI* 位点多态性分析结果

EcoRI 多态性基因型的判定: PCR 扩增得到的产物为 480 bp, 酶切后可得到 3 种酶切结果, 出现 E+/E+ (含 253 bp、227 bp 2 条带)、E+/E- (含 480 bp、253 bp、227 bp 3 条带) 和 E-/E- (仅含 480 bp 1 条带) 3 种基因型 (图 1)。所检测的中国汉族群体中, 共检出 E+/E+ 型 151 例, 占 76.3%, E+/E- 型 43 例, 占 21.7%, E-/E- 型 4 例, 占 2.02%, 等位基因 E+ 和 E- 在所检测人群中的基因频率分别为 87.1% 和 12.9%。统计分析表明, 该群体的 *EcoRI* 基因型频数分布处于 Hardy-Weinberg 平衡 ($P > 0.05$), 具有群体代表性。

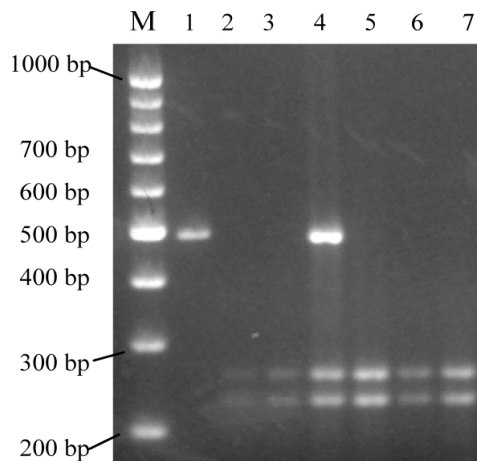


图 1 *EcoRI* 酶切位点分型的电泳结果

Fig.1 gel electrophoresis result of *EcoRI* restriction enzyme digestion

Note: M is DNA Marker; 1 is E-/E- genotype; 4 is E+/E- genotype;

2,3,5,6,7 are E+/E+ genotype

2.2 *XbaI* 位点多态性分析结果

XbaI 多态性基因型的判定: PCR 扩增得到的产物为 710 bp, 酶切后得到 2 种酶切结果, 出现 X+/X- (含 710 bp、433 bp、277 bp 3 条带) 和 X-/X- (仅含 710 bp 1 条带) 2 种基因型 (图 2), 没有检出 X+/X+ 型 (应含 433 bp、277 bp 2 条带)。所检测的中国汉族群体中, 共检出 X+/X- 型 24 例, 占 12.1%, X-/X- 型 174 例, 占 87.9%, 等位基因 X+ 和 X- 在所检测人群中的基因频率分别为 6.1% 和 93.9%。统计分析表明, 该群体的 *XbaI* 基因

型频数分布处于 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$),具有群体代表性。

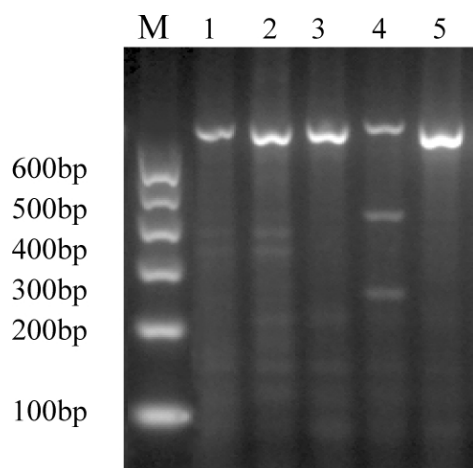


图2 *XbaI* 酶切位点分型的电泳结果

Fig.2 Gel electrophoresis result of *XbaI* restriction enzyme digestion

Note: M is DNA Marker; 1,2,3,5 is X-/X- genotype; 4 is X+/X- genotype.

2.3 *MspI* 位点多态性分析结果

MspI 多态性基因型的判定:PCR 扩增得到的产物为 480 bp,酶切后得到 2 种酶切结果,出现 M+/M+ (含 395 bp、85 bp 2 条带)和 M+/M- (含 480 bp、395 bp、85 bp 3 条带)2 种基因型(图 3),没有检出 M-/M- 基因型(应仅含 480 bp 1 条带)。所检测的中国汉族群体中,共检出 M+/M+ 型 189 例,占 95.5%,M+/M- 型 9 例,占 4.5%,等位基因 M+ 和 M- 在所检测人群中的基因频率分别为 97.7%和 2.3%。统计分析表明,该群体的 *MspI* 基因型频数分布处于 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$),具有群体代表性。

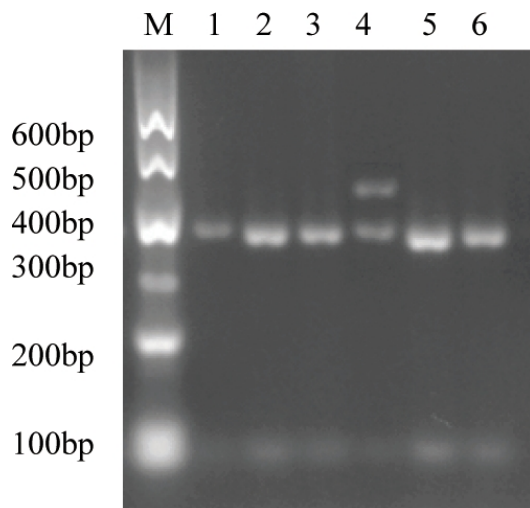


图3 *MspI* 酶切位点分型的电泳结果

Fig.3 Gel electrophoresis result of *MspI* restriction enzyme digestion

Note: M is DNA Marker; 1,2,3,5,6 is M+/M+ genotype; 4 is M+/M- genotype.

2.4 Ins/Del 位点多态性分析结果

PCR 产物在 8%非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳上出现两种长度不同的片段,分别为 93 bp 和 84 bp,93 bp 片段代表 Ins 等

位基因,84 bp 代表 Del 等位基因(图 4)。仅出现 93 bp 片段为 I/I 基因型,仅出现 84 bp 片段为 D/D 基因型,同时出现 93 bp 和 84 bp 片段为 I/D 基因型。所检测的中国汉族群体中,共检出 I/I 型 94 例,占 47.7%,I/D 型 92 例,占 46.3%,D/D 型 12 例,占 6%,等位基因 I 和 D 在所检测人群中的基因频率分别为 70.7%和 29.3%。统计分析表明,该群体的 Ins/Del 基因型频数分布处于 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$),具有群体代表性。

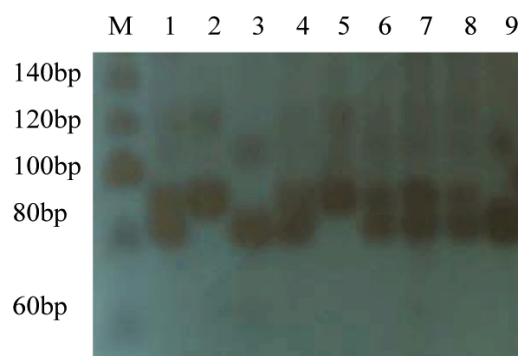


图4 Ins/Del 位点分型的电泳结果

Fig.4 Gel electrophoresis result of Ins/Del

Note: M is DNA Marker; 2,5 are I/I genotype; 1,4,6,7,8 are I/D genotype; 3,9 are D/D genotype.

2.5 3'VNTR 位点多态性分析结果

3'VNTR 多态性基因型的判定:PCR 产物在 2%琼脂糖凝胶电泳后分离到长度不同的片段,分子量从 572 bp 至 1022 bp (图 5)。根据计算得到的核心序列重复次数来命名等位基因,所检测的中国汉族群体中共检出 16 种等位基因,分别为 HVE28、HVE30、HVE32、HVE34、HVE36、HVE38、HVE40、HVE42、HVE44、HVE46、HVE48、HVE50、HVE52、HVE54、HVE56、HVE58,其中以 HVE34 最为常见,频率为 33.4%,其次为 HVE36,频率为 21%(表 1)。

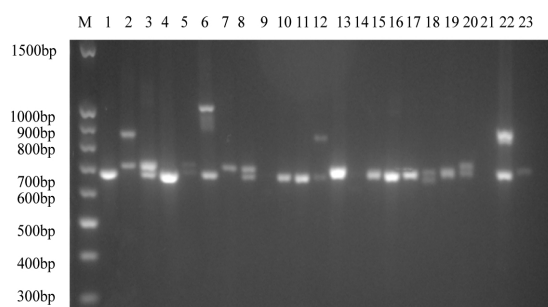


图5 3'VNTR 位点分型的电泳结果

Fig.5 Gel electrophoresis result of 3'VNTR

Note: M is DNA Marker; 1-23 are 8 alleles of 3'VNTR including HVE32, HVE34, HVE36, HVE38, HVE40, HVE46, HVE48, HVE58 (no result in lanes of 9,14, 21).

2.6 连锁不平衡分析

使用 SHEsis 在线软件对 *EcoRI*、*XbaI*、*MspI*、Ins/Del 和 3'VNTR 进行两两位点间的连锁不平衡分析,结果显示 *XbaI* 与 Ins/Del 间存在较弱的连锁不平衡($D' = 0.911$, $r^2 = 0.175$),其余点间无显著连锁不平衡(表 2)。

2.7 本研究的结果与文献的对比

表 1 中国汉族人群 apoB 基因 3' VNTR 等位基因分布
Table 1 The frequencies of 3' VNTR of apoB gene in Chinese Han Nationality

Types of alleles (Repeats)	Number	Frequencies(%)	Types of alleles (Repeats)	Number	Frequencies (%)
28	18	4.5	44	3	0.8
30	25	6.3	46	5	1.3
32	28	7	48	4	1
34	132	33.4	50	1	0.3
36	83	21	52	1	0.3
38	46	11.6	54	3	0.8
40	26	6.6	56	3	0.8
42	11	2.8	58	7	1.8
合计			396		

表 2 中国汉族人群 198 例 apoB 基因 LD 检验结果(D' 值与 r2 值)
Table 2 LD test for apoB gene in 198 cases of Chinese Han Nationality(D' and r2)

		Frequencies(%)	Types of alleles (Repeats)	Number	Frequencies (%)
<i>MspI</i>	D'	0.210	0.106	0.260	0.977
	r2	0.006	0.004	0.004	0.009
<i>EcoRI</i>	D'		0.947	0.177	0.192
	r2		0.010	0.012	0.003
<i>XbaI</i>	D'			0.186	0.911
	r2			0.006	0.175
3' VNTR	D'				0.165
	r2				0.004

不同种族、国家或地区人群的遗传背景有很大的差异,即使所研究的人群类型相同,不同的研究由于取样、实验操作等因素所得结果也可能有所不同。为此,本文将实验所得 5 个位点的等位基因频率分布与一些文献进行了比对,寻找差异(表3)。

3 讨论

apoB 基因具有明显的多态性^[15],目前国内外对 apoB 基因多态性与冠心病、血脂和脂蛋白水平的关系研究主要集中在 *EcoRI*、*XbaI*、*MspI*、*Ins/Del* 和 3'VNTR 这 5 个位点^[16,17],研究结果在不同程度上表明这 5 个位点的多态性与冠心病、血脂等疾病的发生有关联性^[18-20]。由于遗传背景有可能对这些关联性的研究产生影响,即这些基因的多态性是否有民族、种族等群体性差异,以及多位点间是否存在连锁不平衡等现象,都有可能对基因与疾病间具有关联性的研究结论产生干扰。本文统计了这 5 个位点的汉族人群等位基因频率数据,并进行了连锁不平衡分析。通过数据比对,我们发现该 5 个位点的等位基因频率数据确实存在不同民族或地区间的群体性差异,即便是相同群体,等位基因频率数据的结果也有差别。造成这一现象的原因可能有以下 3 点:(1)等位基因频率分布的种族特异性,不同种族间由于进化、迁徙进程的差异会形成特有的频率分布。(2)样本量是否符合统计学要求,如果样本量过少,有可能造成统计

数据间差异大。(3)实验操作上的误差,包括电泳、带型分析上的误差都会带来实验结果的错误。特别是 3'VNTR 位点,每个等位基因间仅相差 30bp,在大批量样品检测时很容易错误分型。因此,在进行 apoB 基因多态性与疾病关联性的研究时,应注意采集样本量应严格遵守统计学要求,尽量采取最精确的方法检测多态性,在分析结果时应将所研究群体的种族差异性因素考虑在内,避免遗传背景造成对分析结果的影响。

本研究还发现在所研究的群体中 *EcoRI*、*XbaI*、*MspI*、*Ins/Del* 和 3'VNTR 5 个位点间没有发生强连锁不平衡,仅 *XbaI* 与 *Ins/Del* 间存在较弱的连锁不平衡。考虑到本研究的样品量并不大,该连锁不平衡现象仍有待扩大样品量后的证实。

参考文献(References)

- [1] Genest JJ, Ordovas JM, McNamara JR, et al. DNA polymorphisms of the apolipoprotein B gene in patients with premature coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 1990, 82(1-2): 7-17
- [2] Zhang Shao-min, Hu Ying-long, Fang Wei-hua. Relationship between variation of apoB allele and premature coronary artery disease [J]. Chinese journal of cardiovascular, 2003, 8(2):21
- [3] Gajra B, Candlish JK, Saha N, et al. Influence of polymorphisms for apolipoprotein B (ins/del, *XbaI*, *EcoRI*) and apolipoprotein E on serum lipids and apolipoproteins in a Javanese population[J]. Genet epidemiol, 1994, 11(1): 19-27

表 3 部分文献间的 apoB 等位基因频率分布比对

Table 3 The comparison with allele frequencies of apoB gene

Author	Population	EcoRI (%)		XbaI (%)		MspI (%)		Ins/Del (%)		VNTR (%)	
		E+	E-	X+	X-	M+	M-	I	D		
本文 Xie JW	中国汉族									H34	H36
	Chinese Han Nationality	87.1	12.9	6.1	93.9	97.7	2.3	70.7	29.3	33.3	21
Gajra.B et al ^[3]	爪哇 Java	94	6	10	90	-	-	91	9	-	-
Monsalve et al ^[7]	美国 U.S.A	86	14	51	49	-	-	70	30	-	-
郑景晨等 ^[8] Zhen J Ch ^[8]	中国汉族 对照组	96.7	3.3	1.7	98.3	-	-	-	-	-	-
	Control Group										
	糖尿病组	88	11	8.5	91.5	-	-	-	-	-	-
	Diabetes Group										
白永生等 ^[10] Bai Y SH ^[10]	中国汉族 对照组	94.6	5.4	-	-	98.4	1.6	-	-	-	-
	Control Group										
	冠心病组	93.4	6.6	-	-	96	4	-	-	-	-
	CHD Group										
柴耀辉等 ^[11] Chai YH ^[11]	中国回族 对照组	-	-	-	-	-	-	74	26	-	-
	Control Group										
	ACT 组	-	-	-	-	-	-	85	15	-	-
	ACT Group										
陈保生等 ^[12] Chen B SH ^[12]	中国藏族 Chinese	-	-	-	-	-	-	-	-	H34	H36
	Tibetan									27	21
	中国蒙古族 Chinese	-	-	-	-	-	-	-	-	H34	H36
	Mongolian									35.5	28.9
陈保生等 ^[13] Chen B SH ^[12]	中国汉族 Chinese Han	-	-	-	-	-	-	-	-	H36	H34
	Nationality									27.8	22.2
	中国汉族 Chinese Han	-	-	-	-	-	-	-	-	H32	H34
	Nationality									38.5	20.5

[4] Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR, et al. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100[J]. Pro Natl Acad Sci USA, 1989, 86(2): 587-591

[5] 罗超权, 郭俊明, 杨英浩, 等. 广东汉族人载脂蛋白 B 基因 3' 端 VNTR 的遗传多态性研究[J]. 生物化学杂志, 1993, 9(4): 485-489
Luo, Chao-quan, Guo Jun-ming, Yang Ying-hao, et al. Studying on Genetic Polymorphism of Apolipoprotein B Gene 3-End VNTR in the Han Nationality of Guangdong Province[J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biol, 1993, V9(04): 485-489

[6] Pritchard JK, Przeworski M. Linkage disequilibrium in humans:

models and data[J]. Am J Hum Genet, 2001, 69 (1): 1214

[7] Monsalve MV, Young R, Jobsis J, et al. (1988): DNA polymorphisms for the gene for apolipoprotein B in patients with peripheral arterial disease[J]. Atherosclerosis, 1988, 70(1-2): 123-127

[8] 郑景晨, 俞康沈, 飞霞. 2 型糖尿病患者载脂蛋白基因型频率分布的初步探讨[J]. 浙江临床医学, 2000, 2(1): 6-7
Zhen Jin-chen, Yu Kang-shen, Fei Xia. Preliminary study of apolipoprotein genotype frequency in patients with type 2 diabetes [J]. Zhejiang Clinical Medical Journal, 2000, 2(1): 6-7

[9] 郝盛恺, 李秀玲, 薛红, 等. 汉族人载脂蛋白 B 基因 EcoRI MspI 多

- 态性与冠心病的关系研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(3): 148-252
- Yan Sheng-kai, Li Xiu-ling, Xue Hong, et al. Relationship between coronary heart disease and EcoRI MspI polymorphisms of apolipoprotein B gene in Han nationality[J]. Chin J Lab Med, 2003, 26(3): 148-252
- [10] 白永生, 周丽萍, 白向东, 等. 载脂蛋白 B 基因 EcoRI 和 MspI 多态性与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. 宁夏医学院学报, 2008, 30(2): 157-160
- Bai Yong-sheng, Zhou Li-ping, Bai Xiang-dong, et al. Study on the Relationship Between Carotid Atherosclerosis Diseases and EcoRI&MspI Polymorphisms of Apolipoprotein B Gene[J]. Journal of Ningxia Medical College, 2008, 30(2): 157-160
- [11] 柴耀辉, 秦震, 姚景莉, 等. 载脂蛋白 B 基因信号肽插入 / 缺失多态性与动脉粥样硬化性脑梗塞关系的研究 [J]. 临床神经病学杂志, 1995, 8(2): 77-79
- Chai Yao-hui, Qin Zhen, Yao Jing-li, et al. Signal peptide insertion/deletion polymorphism of apolipoprotein B gene in relation to atherosclerotic cerebral infarction in Chinese [J]. Journal of Clinical Neurology, 1995, 8(2): 77-79
- [12] 陈保生, 赵元力, 成英. 藏族人群 apoB 基因 3' 等位基因的多态性及血脂水平的分析[J]. 中华医学杂志, 1999, 79(7): 505-508
- Chen Bao-sheng, Zhao Yuan-li, Cheng Ying. Polymorphisms of apoB gene 3c VNTR alleles and analysis of lipid level in Tibetan population[J]. Nat l Med J China, 1999, 79(7): 505-508
- [13] 陈保生, 何平吕, 新跃, 等. 汉族人群及蒙古族人群 apoB 基因 3'VNTR 等位基因分布的研究 (简报)[J]. 中国医学科学院学报, 1995, 17(4): 280
- Chen Bao-sheng, He Pin-lv, Xin Yue, et al. The allele distribution of Han population and Mongolia population of apoB gene 3'VNTR[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 1995, 17(4): 280
- [14] 张乐, 曾艺, 杨期东, 等. 载脂蛋白 B 基因 3- VNTR 多态与长沙地区脑血管病的关系研究[J]. 实用预防医学, 2005, 12(1): 57-59
- Zhang Le, Zeng Yi, Yang Qi-dong, et al. An Analysis of 3-VNTR of apoB gene polymorphisms of cerebrovascular patients in the city of Changsha[J]. Practical Preventive Medicine, 2005, 12(1): 57-59
- [15] Benn M, Nordestgaard BG, Jensen JS, et al. Polymorphism in apoB associated with increased low density lipoprotein levels in both genders in the general population[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(10): 5797-5803
- [16] Verduci E, Agostoni C, Biondi ML, et al. Apolipoprotein B gene polymorphism and plasma lipid levels in phenylketonuric children[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2004, 71(2): 117-120
- [17] Jemaa R, El-Asmi M, Mebazaa A. VNTR3' polymorphism of apolipoprotein B gene in obese people[J]. Ann Biol Clin (Paris), 2002, 60(5): 559-564
- [18] Bentzen J, Jorgensen T, Ferger M. The effect of six polymorphisms in the Apolipoprotein B gene on parameters of lipid metabolism in a Danish populations[J]. Clin Genet, 2002, 61(2): 126
- [19] Puri RD, Tewari S, Sinha N, et al. Polymorphisms in the apolipoprotein B-100 gene: association with plasma lipid concentration and coronary disease[J]. Indian Heart J, 2003, 55(1): 60-64
- [20] Lamia R, Asma O, Slim K, et al. Association of four apolipoprotein B polymorphisms with lipid profile and stenosis in Tunisian coronary patients[J]. Journal of Genetics, 2012, 91(1): 75-79
-
- (上接第 5861 页)
- [9] 曹晓敏, 庞站军, 全松, 等. F10 基因真核细胞稳定表达系统的构建与鉴定[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(1): 57-59
- Cao Xiao-min, Pang Zhan-jun, Quan Song, et al. Construction and identification of a stable eukaryotic expression system for F10 gene [J]. J South Med Univ, 2008, 28 (1): 57-59
- [10] 肖奎娟, 谢琪璇, 高桥祐司, 等. 小鼠早期胚胎的全胚原位杂交技术[J]. 暨南大学学报 (自然科学与医学版), 2011, 32(6): 620-323
- Xiao Luan-juan, Xie Qi-xuan, Takahashi, et al. Whole-mount in situ hybridization for analysis of gene expression in mouse embryos of early developmental-stage embryos [J]. Journal of Jinan University (Medicine Edition), 2011, 32(6): 620-323
- [11] 付欣, 邹东霆, 周问渠, 等. F10 蛋白的原核表达及多克隆抗体的制备[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2007, 23(9): 856-858
- Fu Xin, Zou Dong-ting, Zhou Wen-qu, et al. Prokaryotic expression of F10 and preparation of its polyclonal antibody [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2007, 23(9): 856-858
- [12] 张岚, 李庆章. 新基因功能研究的整体策略 [J]. 中国畜牧兽医, 2011, 38(5): 109-113
- Zhang Lan, Li Qing-zhang. Overall strategy for the study of new gene function[J]. China Animal Husbandry&Veterinary Medicine, 2011, 38(5): 109-113
- [13] 字友梅, 王少元. 新基因功能的研究策略 [J]. 医学综述, 2011, 17(10): 1478-1480
- Zi You-mei, Wang Shao-yuan. Advances in research methods for novel gene function[J]. Medical Recapitulate, 2011, 17(10): 1478-1480
- [14] Knust E. Regulation of epithelial cell shape and polarity by cell-cell adhesion (Review)[J]. Molecular Membrane Biology, 2002, 19(2): 113-120
- [15] Yeaman C, Grindstaff KK, Nelson WJ, et al. New perspective on mechanisms involved in generating epithelial cell polarity [J]. Physiol Rev, 1999, 79(1): 73-98
- [16] Meng W, Takeichi M. Adherens junction: molecular architecture and regulation[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1(6): a002899
- [17] 高志光, 秦环龙. 肠上皮细胞紧密连接的生物学功能及在肠屏障中的作用[J]. 肠外与肠内营养, 2005, 12(5): 299-302
- Gao Zhi-guang, Qin Huan-long. The biological functions of intestinal epithelial tight junctions and its role in intestinal barrier [J]. Parenteral&Enteral Nutrition, 2005, 12(5): 299-302
- [18] Mine Y, Zhang JW. Surfactants enhance the tight-junction permeability of food allergens in human intestinal epithelial Caco-2 cells[J]. Int Arch Allergy Immuno, 2003, 130(2): 135-142