

• 综 述 •

对氧磷酶 1 基因多态性与疾病遗传易感性的研究进展

王晓刚

(广西桂东人民医院检验科, 广西梧州 543001)

关键词:对氧磷酶 1; 基因多态性; 遗传易感性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.03.034

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)03-0369-03

对氧磷酶(PON)为一种能起催化水解磷酸酯键的芳香酯酶,发挥抗氧化应激的重要作用,PON1 是 PON 超家族成员之一,PON1 广泛分布在哺乳动物肝、肾、血、脾、脑等组织中,其活性在人群中的分布相差非常大。本文就 PON1 的结构、功能、基因多态性与疾病易感性的研究进展综述如下。

1 PON1 的结构与功能

1.1 PON1 的结构 PON 相对分子质量为 44×10^3 ,等电点(PI)为 5.1,是一种主要在动物肝脏内合成并分泌到血液中的钙离子依赖性磷酸酯酶,有两个特殊的 Ca^{2+} 结合位点,无论体内或体外必须依赖钙离子的存在而保持酶活性^[1]。PON 基因家族包括: PON1、PON2、PON3,三者都定位在 7 号染色体长臂 21~22 区。PON1 由 355 个氨基酸组成,有三条糖链,是一种相对分子质量为 $4.3 \times 10^4 \sim 4.5 \times 10^4$ 的编码蛋白,含有 3 个半胱氨酸残基,只有 284 位的残基含有自由巯基组,是人类唯一与低密度脂蛋白(LDL)结合的酶和血浆中唯一被发现的酶。

1.2 PON1 的功能 PON1 能催化磷酸二酯键的水解;能降解有机磷酸、芳香羧基酯、氨基甲酸酯,对有机磷杀虫剂和神经毒剂如索曼、沙林、对氧磷、塔崩及敌敌畏、二嗪农等具有较强的降解作用,但对乐果及维埃克斯(Vx)无效,即对 P-CN、P-F、P-O 键有选择性,对 P-S 键无作用^[2]。Shih 等^[3]研究认为高密度脂蛋白(HDL)若失去 PON1 活性,则无抗氧化功能。人血清 PON1 活性与 HDL 对氧化的作用呈负相关,加入 PON1 能延长 HDL 氧化的延迟期,降低 HDL 过氧化物的生成,而经氧化修饰的 HDL,如磷脂及胆固醇酯,以及载脂蛋白(Apo)A1 发生改变后引起一系列理化性质的改变,使 HDL 丧失了原本具有的抗动脉粥样硬化的能力,所以具有致动脉粥样硬化的作用。PON1 有保护 LDL 免受氧化修饰的作用,可减低体内氧化性低密度脂蛋白(OX-LDL)浓度。HDL 上的血小板活化因子乙酰水解酶(PAF-AH)、卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)、ApoJ 与 PON1 协同发挥抑制氧化修饰的作用,防止氧化产物在 LDL 上的沉积,另外 PON1 可破坏和降低 LDL 在氧化修饰过程中而产生的具有细胞毒作用的氧化型磷脂和溶血磷脂,使其变为对人体无害的物质^[4]。

2 PON1 的单核苷酸多态性多态性

人类 PON1 基因定位在第 7 号染色体长臂(7q21.3-22.1)上,长约 259 kb,含有 8 个内含子和 9 个外显子,其内含子序列目前尚未完全清楚。目前发现位点有 rs662(Q192R)、rs854560(L55M)、rs757158、rs854573、rs854572、rs854571、rs705379、rs705380、rs705381、rs705382、rs854552 等,研究最多的位点是 rs662(Q192R)、rs854560(L55M)。

3 PON1 单核苷酸多态性与疾病遗传易感性的关系

目前研究已发现 PON1 单核苷酸多态性与心血管疾病、内分泌疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等具有相关性。

3.1 PON1 单核苷酸多态性与冠心病(CHD)遗传易感性 遗传因素在 CHD 发生、发展中起着重要而独立的作用,国内外研究认为 CHD 与 PON1 基因多态性有关,已成为近年来的研究热点。已有多项研究证实 PON1 基因 192(rs662)位 B(G)等位基因是 CHD 独立的高度危险因素^[5-11]。Pfohl 等^[12]研究发现 PON1 基因 192 位(rs662)B(G)等位基因是 II 型糖尿病合并 CHD 的危险因素,并不是 II 型糖尿病合并心肌梗死的危险因素。国内迟东升等^[13]研究认为,CHD 患者血浆中 PON1 活性及超氧化物歧化酶(T-SOD)明显降低;血浆丙二醛(MDA)浓度及 PON1-L55MM 等位基因和 LM 基因型明显增加;比较 PON1-55LL 基因型患者,PON1-55MM 基因型患者血浆中的 PON 活性、T-SOD 活性更低;PON1-L55M 基因型和 M 等位基因是 CHD 的独立危险因素,与其他基因型相比血浆 PON 活性在以上基因型中明显降低。刘康桐等^[14]选择 CHD 患者 256 例和无 CHD 的健康对照者 155 例为研究对象,检测了血清 PON1 活性,结果发现 CHD 患者中的 B 等位基因的频率明显高于健康对照者,且 CHD 血清中的 PON1 活性低于健康对照者,因此,认为 PON1 酶蛋白活性及其基因与 CHD 发病相关。

3.2 PON1 单核苷酸多态性与糖尿病的遗传易感性 Kalmar 等^[15]研究发现,由于脂蛋白酯酶(LPL)活性改变使 PON 活性下降,从而引起 HDL 结构重塑,导致 HDL 抗氧化能力的降低,糖尿病晚期患者血清中 PON 活性比早期患者下降程度更明显,LPL 与 PON 活性呈正相关,而当糖尿病合并肾病、视网膜病变、周围神经病变等并发症时,其血清 PON1 活性下降得更明显^[16-18]。Kao 等^[19]通过对 372 例 1 型糖尿病患者的研究,结果显示 L55M 位点 L 等位基因是 I 型糖尿病患者发生视网膜病变的独立危险因素。Flekac 等用限制性片段长度多态性(RELP)方法检测 86 例 1 型糖尿病和 246 例 2 型糖尿病患者和 110 例健康对照者,发现在 L55M 位点中 1 型糖尿病、2 型糖尿病与健康对照者有明显不同(在 1 型糖尿病、2 型糖尿病中 M 等位基因频率明显高于对照组),在 Q192(rs662)位点中 1 型糖尿病、2 型糖尿病的 R 等位基因明显高于对照组。MM 和 QQ 基因型的 PON1 活性比 LL 和 RR 基因型低($P < 0.05$),LL 基因型的糖尿病患者预后优于 MM 基因型,RR 基因型的糖尿病患者预后优于 QQ 基因型($P < 0.05$)^[20]。Dalia 等^[21]研究也认为,PON1 192R and 55 L 等位基因与 2 型糖尿病相关。

3.3 PON1 单核苷酸多态性与乳腺癌的遗传易感性 Naidu (马来西亚)、Yousri(埃及)等研究者认为 PON1 基因 L55M 位

点的 M 等位基因是乳腺癌及预后适合的基因标志物^[22-23]。国内陈云^[24]对 L55M 单核苷酸基因多态性分析结果表明, M 等位基因的出现频率与乳腺癌发病风险呈正相关($r=0.741$, $P<0.05$); 而对 Q192R 分析结果表明, R 等位基因的出现频率与乳腺癌发病风险呈负相关($r=-0.623$, $P<0.05$), 结果表明对于 PON1 基因, M 和 Q 等位基因的出现频率和乳腺癌发病风险呈正相关, 同时表现为 MM 型和 QQ 型基因的个体更易诱发乳腺癌。Fang 等^[25]通过 Meta 分析认为, PON1-55M 等位基因是乳腺癌的风险因子。Deroo 等^[26]认为 PON1 基因 rs757158 位点与乳腺癌相关, 而其甲基化与乳腺癌不相关。

3.4 PON1 单核苷酸多态性与前列腺癌的遗传易感性 前列腺癌的病因与发病机制目前尚不明确, 可能与遗传、种族、饮食、环境、性激素等有关。有前列腺癌家族史的发病率高, 某些基因的功能突变或丢失在前列腺的发生、发展及转移中起着重要的作用。Victoria 等^[27]研究认为 Q129R 及 L55M 基因多态性与前列腺癌的进展有关。

3.5 PON1 单核苷酸多态性与卵巢癌的遗传易感性 卵巢癌是全球妇科恶性肿瘤中的主要死因之一, 化学物质、饮食、病毒、激素、遗传因素影响卵巢癌的发生、发展^[28]。氧化作用的可能潜在地对细胞存在危害, PON1 能发挥抗氧化应激的重要作用。Galina 等^[29]在夏威夷(2008 年)检测了包括白种人、日本人、土著人中女性的 rs662、rs854560 位点的基因多态性, 研究认为 PON1 基因 rs662、rs854560 与上皮性卵巢癌发病风险有关, rs854560 的 T 等位基因和 rs662 的 A 等位基因与卵巢癌风险降低有关。Aytac 等^[30](土耳其)分析了 51 例卵巢癌患者和 54 例健康对照者 PON1 基因 rs662、rs854560 位点, 研究发现 PON1 192 AA 基因型是卵巢癌的重要风险因子, A 与 L 等位基因与卵巢癌的早期进展有关。

3.6 PON1 单核苷酸多态性与肺癌的遗传易感性 Elkiran 等^[31]研究发现, 肺癌患者血清中的 PON1 活性较健康对照者明显降低, 但该酶对发生远处转移无相关性。Balci 等^[32]发现, 直肠结肠癌、肺癌、乳腺癌患者 PON1 与芳基酯酶活性均明显降低, 其中直肠、结肠癌患者 PON1 活性与芳基酯酶活性呈显著正相关, 故推测体内低水平的 PON1 活性、芳基酯酶活性, 以及高水平的脂质过氧化产物可能具有致癌作用, 而与否远处转移无明显相关。Wang 等^[33]研究了关于中国汉族人群中 PON1 的 Q192R 基因多态性, 发现在非小细胞肺癌患者中, QR 和 RR 基因型出现的频次明显高于 QQ 基因型, 而且 QR 和 RR 基因型与肺癌的 TNM 分期、发生淋巴结转移及癌症的预后有关, 生存分析显示, 携带 QR 和 RR 基因型的非小细胞肺癌患者与携带 QQ 基因型的非小细胞肺癌相比无瘤生存率更低, 而 L55 基因多态性在非小细胞肺癌和健康人中无明显差异。Samra 等^[34]研究表明, 肺癌、乳腺癌及宫颈癌患者血浆 PON1 活性降低, 黄嘌呤氧化酶活性升高, 引起体内自由基体系失衡, HDL 降低, 胆固醇、三酰甘油及疏基化合物增加, 导致脂质过氧化反应并增高发病风险。Aksoy 等^[35]认为, 肺癌患者 PON1 基因 192R 基因型明显高于健康对照组, 这种差异尤其表现在鳞癌及小细胞肺癌患者中, PON1192R 基因多态性与肺癌患者的患病风险有相关性, 192R 可作为小细胞肺癌及鳞癌患者有效的遗传标记。

3.7 PON1 单核苷酸多态性与肝癌的遗传易感性 目前 PON1 基因多态性与肝癌遗传易感性研究极少。Hikmet 等^[36]研究认为, 土耳其人 PON1 基因 Q192R 及 L55 位点与肝癌没有遗传易感性相关性。Hikmet 等^[36]仅选取了 PON1 基因启

动子区 rs705382 和 rs662 两个 SNP 位点, 但 PON1 基因其他位点多态性与肝癌的关系尚不清楚, 而且由于基因多态性存在地域、种族等差异, 需要对 PON1 基因多态性与肝癌的遗传易感性做更深入、更广泛的研究。

综上所述, PON1 基因多态性在某些代谢性疾病、恶性肿瘤等疾病中的研究取得了重大的进展, 但由于地域、种族、研究方法、样本采集等多种因素的差异, 而导致了研究结果的不一致, 甚至是相反的, 因此需要开展不同种族、不同地域更大样本、更深入、更广泛的研究来进一步发现和验证 PON1 基因多态性与恶性肿瘤的关系。

参考文献

- [1] Blatter MC, Abbott C, Messmer S, et al. Quantitation of human paraoxonase by enzyme-linked immunoassay: population difference in protein concentrations[J]. *Biochem J*, 1994, 304(5): 549-554.
- [2] 宁江海, 王玉霞, 王青定, 等. 人血清对氧磷酶的部分纯化及解毒效应[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2002, 16(1): 60-65.
- [3] Shih DM, Gu L, Xia YR, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis[J]. *Nature*, 1998, 394(2): 284-287.
- [4] Watson AD, Berliner JA, Hama SY, et al. Protective effect of HDL associated paraoxonase inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein[J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(10): 2882-2891.
- [5] Sanghera DK, Saha N, Aston CF, et al. Genetic polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary heart disease[J]. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 1997, 17(6): 1067-1073.
- [6] Mackness B, Mackness MI, Arrol S, et al. Effect of the molecular polymorphisms of human paraoxonase(PON1) on the rate of hydrolysis of paraoxon[J]. *Br J Pharmacol*, 1997, 112(2): 265-268.
- [7] Tward A, Xia YR, Wang XP, et al. Decreased atherosclerotic lesion formation in human serum paraoxonase transgenic mice[J]. *Circulation*, 2002, 106(4): 484-490.
- [8] Mackness B, Mackness MI, Durrington PN, et al. Paraoxonase activity in two healthy populations with differing rates of coronary heart disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2000, 30(1): 4-10.
- [9] Aubo C, Senti M, Marrugat J, et al. Risk of myocardial infarction associated with Gln/Arg 192 polymorphism in the human paraoxonase gene and diabetes mellitus[J]. *Eur Heart J*, 2000, 21(1): 33-38.
- [10] Chen Q, Reis SE, Kammerer CM, et al. Association between the severity of angiographic coronary artery disease and paraoxonase gene polymorphisms in the national heart, lung, and blood[J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 72(1): 13-22.
- [11] Senti M, Tomas M, Vila J, et al. Relationship of age-related myocardial infarction risk and Gln/Arg 192 variants of the human paraoxonase 1 gene: the REGICOR study[J]. *Atherosclerosis*, 2001, 156(2): 443-449.
- [12] Pfohl M, Koch M, Enderle MD, et al. Paraoxonase 192 Gln/Arg gene polymorphism, coronary artery disease, and myocardial infarction in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 1999, 48(3): 623-627.
- [13] 迟东升, 凌文华, 马静, 等. 对氧磷酶 1 55 Met/Leu、对氧磷酶 2 148 Ala/Gly 基因多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2006, 23(3): 289-293.
- [14] 刘康桐, 曾高峰, 刘革修, 等. 国人血清对氧磷酶 192Gln/Arg 多态性及其活性与冠心病发病的关系[J]. *临床心血管病杂志*,

- 2000,16(4):148-150.
- [15] Kalmar T, Seres I, Balogh Z, et al. Correlation between the activities of lipoprotein lipase and paraoxonase in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab*, 2005, 31(6): 574-580.
 - [16] 郝云玲, 林丽香, 陈刚. 糖尿病肾病患者血清 PON 活性及其临床意义 [J]. *广东药学院学报*, 2003, 19(2): 183-185.
 - [17] 蒲霞, 曾繁荣, 曾昭淳, 等. 对氧酯酶-1 与老年人 2 型糖尿病视网膜病变的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2005, 25(1): 21-23.
 - [18] 孙亚威, 尚可, 郭建政. 对氧酯酶-1 与老年 2 型糖尿病患者血管并发症的关系研究 [J]. *中国全科医学*, 2005, 8(20): 1669-1670.
 - [19] Kao Y, Donaghue KC, Chan A, et al. Paraoxonase gene cluster is a genetic marker for early microvascular complications in type 1 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2002, 19(4): 212-215.
 - [20] Flekac M, Skrha J, Zidkova K, et al. Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in diabetes mellitus [J]. *Physiol Res*, 2008, 57(5): 717-726.
 - [21] Dalia AH, Alshaymaa I, Eman A, et al. Paraoxonase-1 gene Q192R and L55M polymorphisms and risk of cardiovascular disease in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2014, 13(1): 124.
 - [22] Naidu R, Har YC, Taib NAM, et al. Genetic polymorphisms of paraoxonase 1 (PON1) gene: association between L55M or Q192R with breast cancer risk and clinico-pathological parameters [J]. *Pathol Oncol Res*, 2010, 16(4): 533-540.
 - [23] Yousri M, Hussein, Amal F, et al. Association of L55M and Q192R polymorphisms in paraoxonase 1 (PON1) gene with breast cancer risk and their clinical significance [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 351(1): 117-123.
 - [24] 陈云. PON1 基因多态性和乳腺癌风险相关性的 Meta 分析 [J]. *现代实用医学*, 2012, 24(10): 1123-1124.
 - [25] Fang DH, Fan CH, Ji Q, et al. Differential effects of paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms on cancer risk: evidence from 25 published studies [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(6): 6801-6809.
 - [26] Deroo LA, Bolick SC, Xu Z, et al. Global DNA methylation and one-carbon metabolism gene polymorphisms and the risk of breast cancer in the sister study [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(2): 333-338.
 - [27] Victoria L, Stevens, Carmen R, et al. Paraoxonase1 (PON1) polymorphisms and prostate cancer in the CPS-I Nutrition Cohort [J]. *Prostate*, 2008(68): 1336-1340.
 - [28] Levine DA, Boyd J. The androgen receptor and genetic susceptibility to ovarian cancer: results from a case series [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(3): 908-911.
 - [29] Galina L, Wilkens LR, Pamela J, et al. Genetic polymorphisms in the paraoxonase 1 gene and risk of ovarian epithelial carcinoma [J]. *Cancer Epidem Biomar*, 2008, 17(8): 2070-2077.
 - [30] Aytac A, Uzay G, Burka D, et al. Investigation of PON1 192 and PON1 55 polymorphisms in ovarian cancer patients in turkish population [J]. *In Vivo*, 2009, 23(3): 421-424.
 - [31] Elkiran ET, Mar N, Aygen B, et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population [J]. *BMC Cancer*, 2007, 7(1): 48.
 - [32] Balci H, Genc H, Papila C, et al. Serum lipid hydroperoxide levels and paraoxonase activity in patients with lung, breast, and colorectal cancer [J]. *J Clin Lab Anal*, 2012, 26(3): 155-160.
 - [33] Wang H, Li L, Ding L, et al. Association of genetic polymorphisms in the paraoxonase 1 gene with the risk and prognosis of non-small cell lung cancer in Chinese Han population [J]. *J Invest Med*, 2012, 60(3): 592-597.
 - [34] Samra ZQ, Pervaiz S, Shaheen S, et al. Determination of oxygen derived free radicals producer (xanthine oxidase) and scavenger (paraoxonase1) enzymes and lipid parameters in different cancer patients [J]. *Clin Lab*, 2011, 57(9/10): 741-747.
 - [35] Aksoy SP, Cakmakoglu B, Isbir T, et al. Paraoxonase - 1 192/55 polymorphisms and the risk of lung cancer in a Turkish population [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(6): 2225-2229.
 - [36] Hikmet A, Sedef K, Ersin A, et al. Effect of PON1 gene polymorphisms in Turkish patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Meta Gene*, 2013, 38(1): 93-101.

(收稿日期: 2015-08-25)

• 综 述 •

心理神经免疫学的临床实验研究

罗 淦¹, 牟绍玉^{3△} 综述, 骆云鹏² 审校

(1. 江西中医药大学护理学院, 江西南昌 330004; 2. 重庆医科大学护理学院, 重庆 400016; 3. 重庆医科大学病理生理学教研室, 重庆 400016)

关键词: 心理神经免疫学; 应激; 内分泌; 免疫; 身心症; 心理干预

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.03.035

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)03-0371-04

心理神经免疫学跨越多个领域, 强调神经、内分泌和免疫系统之间的相互作用, 阐释身心应激与人体疾病的联系。1964 年 Solomon 提出“心理免疫学”理念。1975 年 Ader 和 Cohen 提出“心理神经免疫学”概念, 并首次用实验证实神经系统对免疫系统的影响。1981 年, Ader, Cohen 及 Felten 三人开始编撰《心理神经免疫学》, 奠定了脑和免疫系统代表一个独立集成的防御系统的基础。1985 年, Cannon 等研究发现, 脑和免疫系统细胞膜的结构上存在特定的神经肽受体, 使神经肽和神经递

质可直接作用于免疫系统。更有研究表明, 情感与应答机制通过心理-免疫通路的高度相互依存来实现, 而免疫和内分泌系统也受到包括脑在内的中枢神经系统(CNS)的调节。

1 心理神经免疫学的作用机制

众所周知, 免疫细胞表达多种神经递质受体和激素受体, 神经-内分泌系统产生的神经递质和激素可作用于免疫细胞, 对免疫系统发挥正、负调节作用。神经、内分泌系统组织细胞能表达不同细胞因子的受体, 免疫细胞产生的细胞因子可作用