

PON1 192 Gln/Arg 基因多态性与 2 型糖尿病 并发冠心病风险的 Meta 分析

胡道军 张 莉 郁 森 秦 兵

摘 要 **目的** 采用 Meta 分析法综合评价对氧磷脂酶 1 192Gln/Arg (PON1 Q192R) 基因多态性与 2 型糖尿病并发冠心病的相关性。**方法** 截至 2017 年 3 月,在 Pubmed、Embase、Web of Science、中国知网、万方等数据库可检索到的已发表论文,由两位评价者根据纳入排除标准独立筛选和评价文献质量。采用 RevMan5.3 和 Stata12.0 软件进行 Meta 分析,计算合并比值比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(confidence intervals, CI),并进行敏感度分析和发表偏倚评估。**结果** 9 个病例-对照研究纳入本研究,包括 1353 例病例组(2 型糖尿病并发冠心病组)和 1360 例对照组(单纯 2 型糖尿病组)。Meta 分析结果显示,与单纯糖尿病组比较,5 种基因模型均提示 PON1Gln/Arg 基因多态性和 2 型糖尿病并发冠心病显著相关[等位基因模型:R vs Q, OR = 1.50, 95% CI(1.23 ~ 1.83); 纯合子基因模型:RR vs QQ, OR = 2.28, 95% CI (1.52 ~ 3.42); 杂合子基因模型:QR vs QQ, OR = 1.42, 95% CI(1.18 ~ 1.71); 显性基因模型:RR + RQ vs QQ, OR = 1.59, 95% CI(1.33 ~ 1.89); 隐性基因模型:RR vs RQ + QQ, OR = 1.74, 95% CI(1.24 ~ 2.45)]。人口学的亚组分析提示,对氧磷脂酶 1 192Gln/Arg 基因多态性与 2 型糖尿病并发冠心病的相关性在亚洲和高加索人群中比较,差异无统计学意义。敏感度结果显示,合并的结果是稳定可靠的,漏斗图检测未发现发表偏倚。**结论** PON1 192Gln/Arg 基因多态性与 2 型糖尿病并发冠心病风险呈显著相关性,携带 R 等位基因的 2 型糖尿病人群相对于携带 Q 等位基因者,可能更易并发冠心病。

关键词 对氧磷脂酶 1 192Gln/Arg 基因多态性 2 型糖尿病 冠心病 Meta 分析

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.024

Association of Paraoxonase 1 192 Gln/Arg Gene Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus with Coronary Artery Disease: Evidence from a Meta - Analysis of 9 Studies. Hu Daojun, Zhang Li, Yu Miao, et al. Department of Clinical Laboratory, Xinhua Hospital (Chongming Branch) Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 202150, China

Abstract Objective To evaluate synthetically the association between PON1 192 Gln/Arg gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus with coronary artery disease (T2DM - CAD). **Methods** We performed a meta - analysis of case - control studies by searching eligible studies in Pubmed, Embase, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wanfang databases (updated to March 31th 2017). Literatures were screened using Inclusion and Exclusion Criteria and quality assess was carried out using Newcastle - Ottawascale (NOS). This Meta - analysis was conducted by RevMan5.3 or Stata12.0 software, pooled odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated. Meanwhile, sensitivity analysis and publication bias were evaluated. **Results** A total of 9 case - control studies were included in this Meta - analysis consisting of 1353 cases (type 2 diabetes mellitus with coronary artery disease) and 1360 controls (type 2 diabetes mellitus simply). Meta - analysis indicated that a strong association between type 2 diabetes mellitus with coronary artery disease and T2DM under 5 genetic models [R vs Q, OR (95% CI) = 1.50 (1.23 - 1.83); RR vs QQ, OR (95% CI) = 2.28 (1.52 - 3.42); QR vs QQ, OR (95% CI) = 1.42 (1.18 - 1.71); RR + RQ vs QQ, OR (95% CI) = 1.59 (1.33 - 1.89); RR vs RQ + QQ, OR (95% CI) = 1.74 (1.24 - 2.45)]. Subgroup analyses by ethnicity showed there was no significant difference existed between Asians and Caucasians. Sensitivity analysis confirmed our pooled result was stable and reliable. And publication bias was not detected by funnel plot. **Conclusion** Our Meta - analysis suggests that PON1 192 Gln/Arg gene polymorphism is closely related to risk of type 2 diabetes mellitus with coronary artery disease. Population with T2DM that carried R allele are more likely to suffer from concurrent coronary artery disease, comparing with those who carried Q allele.

Key words PON1 192 Gln/Arg; Gene polymorphism; Type 2 diabetes mellitus; Coronary artery diseases; Meta - analysis

糖尿病呈持续上升趋势,世界上约有 3.8 亿人深受糖尿病的危害^[1]。心血管疾病如冠心病、脑卒中、外周血管性疾病等是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的主要并发症,因此采取应对策略无疑是非常必要的^[2]。2 型糖尿病和冠心病(coronary artery disease, CAD)均会对人类健康造成严重的危害,且 T2DM 能加剧 CAD 的形成,两者往往合并发生,又称为糖尿病型冠心病(TDM - CAD),导致患者严重的发生率和病死率^[3]。对氧磷脂酶 1 (paraoxonase1, PON1)是由肝脏合成分泌入血的钙离子依赖性芳香酯酶,其和高密度脂蛋白(HDL)密切相关,且能够代谢脂质过氧化物保护其在低密度脂蛋白(LDL)上积聚^[4, 5]。PON1 基因编码区有 2 个基因多态性位点,分别为 575A > G (PON1 Q192R, 谷氨酰胺替代为精氨酸)和 163T > A (PON1 L55M, 亮氨酸替代为蛋氨酸)^[6]。其中, PON1 Q192R 位点多态性和心血管疾病的发生密切相关,但之前关于 PON1 Q192R 基因多态性和 2 型糖尿病并发冠心病风险关系的研究结果并不一致,因此本研究采用 Meta 分析的方法综合评估 PON1 Q192R 基因多态性和 2 型糖尿病并发冠心病风险的关系,以期得到更加可靠的结果,为 2 型糖尿病并发冠心病的病因学研究和临床治疗提供一定的参考和依据。

资料与方法

1. 纳入与排除标准:(1)纳入标准:①有关 PON1 Gln/Arg 和 2 型糖尿病并发冠心病风险关系评估的研究;②实验设计类型为病例-对照研究;③病例-对照组的基因型频率可以提供,用于计算 95% 置信区间(95% CI)和比值比(OR)。(2)排除标准:①没有可获得的基因型频率;②病案报告、家庭为基础的研究、摘要、述评以及综述文章等。当同一作者重复发表时,选择质量最高样本量最大的研究纳入。

2. 检索策略:严格按照主题词和关键字进行检索,在 Pubmed、Embase、Web of Science、中国知网、万方等中外文数据库检索。中文检索词或关键词为“对氧磷脂酶”、“2 型糖尿病”、“冠心病”、“基因多态性”等。英文检索词或关键词为“paraoxonase”, or “PON”, “Type - 2 diabetes mellitus or “2 - diabetes mellitus” or “diabetes Mellitus, Type 2”, “coronary heart disease” or “coronary artery disease” or “CHD” or “CAD” or “coronary disease”, and “polymorphism” or “variation” or “variant” or “mutation” or “genotype” or “allele” or “SNP”。检索年限截至 2017 年

3 月。

3. 文献提取和质量评价:两位作者按照统一标准分别独立筛选文献,提取数据,如遇分歧则共同复查原文后协商解决。提取的研究基本信息包括第一作者、发表年份、国家、种族、基因分型方法、对照来源、PON1 192Gln/Arg 多态性基因型在病例组/对照组的分布情况、Hardy - Weinberg 平衡 P 值、文献评价得分等。文献质量评价依据 Newcastle - Ottawascale (NOS)量表^[7],主要评分要素为:①研究对象的选择(最高 4 分);②组间可比性(最高 2 分);③暴露因素(最高 3 分),合计最高 9 分,其中 ≥ 6 分者即为高质量研究。

4. 统计学方法:为了评估 PON1 192Gln/Arg 基因多态性和 2 型糖尿病并发冠心病的关系,采用 RevMan5.3 和 Stata12.0 软件在病例组/对照组采用等位基因模型(R vs Q),纯合子模型(RR vs QQ),杂合子模型(QR vs QQ),显性基因模型(RR + RQ vs QQ),隐性基因模型(RR vs RQ + QQ)等 5 种基因模型开展本次 Meta 分析。使用 Cochran's Q statistic 和 I^2 test 分析各研究结果之间的异质性, $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ 则提示各研究间有显著异质性,采取随机效应模型,反之则采用固定效应模型。合并效应量的统计学意义采用 Z 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。Begg's test 和 Egger's test 被用于评估是否存在发表偏倚。采用逐一排除纳入研究的方法进行敏感度分析,评价研究结果的稳定性和可靠性。

结 果

1. 文献的选择和基本特征:根据制定的检索策略共检索到中外文献 72 篇,通过阅读摘要去除综述、评论以及明显不相关或重复的文献后获得 15 篇,对余下 15 篇文献全文阅读后,去除无法提取可用数据的 6 篇,最终 9 篇研究符合纳入标准。9 项研究中,包括 1353 例病例组(2 型糖尿病并发冠心病组)和 1360 例对照组(单纯 2 型糖尿病组);6 项研究来自亚洲人群,3 项来自高加索人群;6 项研究来自医院为基础的人群,3 项研究来自基于健康人群;9 项研究 NOS 得分均 ≥ 6 分,属于高质量研究;9 项研究 8 项符合 Hardy - Weinberg 遗传平衡,1 项 $P = 0.04$,未符合。所有纳入研究的基本特征见表 1。

2. Meta 分析的结果:RevMan5.3 软件计算得知,等位基因模型($P_h = 0.009$, $I^2 = 61\%$)、纯合子基因模型($P_h = 0.04$, $I^2 = 51\%$)和隐性基因模型($P_h = 0.02$, $I^2 = 55\%$)各研究间存在显著异质性,采用随机效应

表 1 本 Meta 分析各研究的主要特征

纳入研究	年份	国家	种族	基因分型方法	对照来源	n(病例组/ 对照组)	病例组			对照组			HWE (<i>P</i>)	NOS 得分
							QQ	QR	RR	QQ	QR	RR		
Bhaskar ^[16]	2011	印度	亚洲人	PCR	HB	160/150	35	97	28	36	87	27	0.04	6
Gupta ^[17]	2012	印度	亚洲人	PCR 扩增和限制性酶切	PB	300/250	78	159	63	81	126	43	0.61	7
Osei – Hyiaman ^[11]	2001	中国	亚洲人	PCR – SSCP	PB	201/231	136	43	22	181	44	6	0.11	8
James ^[18]	2000	法国	高加索人	NA	HB	137/273	58	67	12	140	118	15	0.12	7
Pfohl ^[9]	1999	德国	高加索人	PCR	HB	170/118	73	77	20	66	44	8	0.86	7
Mohamed ^[10]	2012	意大利	高加索人	PCR	PB	48/45	15	14	19	27	14	4	0.29	7
Shao ^[19]	2014	中国	亚洲人	DHPLC	HB	202/177	19	95	88	31	78	68	0.30	6
Wang ^[20]	2003	中国	亚洲人	PCR	HB	39/36	5	22	12	13	19	4	0.45	6
Ma ^[21]	2003	中国	亚洲人	PCR – RFLP	HB	96/80	8	42	46	8	42	30	0.22	8

PCR – SSCP. 聚合酶链式反应 – 单链构象多态;RFLP. 限制性片段长度多态性;NA. 未提供的; DHPLC. 变性高效液相色谱分析;PB. 基于社区人群;HB. 基于医院人群;HWE. *Hardy – Weinberg* 平衡; NOS. Newcastle – Ottawascale

模型合并数据,其余 2 种基因模型(杂合子基因模型, $P_h=0.83,I^2=0$;显性基因模型, $P_h=0.37,I^2=8\%$)各研究间未发现显著异质性,采用固定效应模型合并数据(表 2)。Meta 分析显示,总体人群比较中,5 种基因模型 PON1 192Gln/Arg 多态性和 2 型糖尿病并发冠心病的关系有很强的相关性。具体如下:等位基因模型[R vs Q, OR = 1.50, 95% CI (1.23 ~ 1.83)],纯合子基因模型[RR vs QQ, OR = 2.88,

95% CI (1.86 ~ 4.44)],杂合子基因模型[QR vs QQ, OR = 1.42, 95% CI(1.18 ~ 1.71)],显性基因模型[RR + RQ vs QQ,OR = 1.59, 95% CI(1.33 ~ 1.89)],隐性基因模型[RR vs RQ + QQ,OR = 1.74, 95% CI(1.24 ~ 2.45)](图 1、表 2)。通过人群分层(亚洲人和高加索人),5 种基因模型下,亚洲人和高加索人均表现出 PON1 192Gln/Arg 多态性与 2 型糖尿病并发冠心病呈正相关。

表 2 PON1192 Gln/Arg 基因多态性与 2 型糖尿病并发冠心病关系的 Meta 分析结果

遗传模型	人群	随机或固定效应模型 OR(95% CI)	<i>P</i>	异质性(<i>P</i> , <i>I</i> ²)
R vs Q	总体	1.50(1.23 ~ 1.83)	<0.01	0.009, 61.0%
	亚洲人	1.39(1.13 ~ 1.72)	<0.01	0.060, 53.0%
	高加索人	1.82(1.13 ~ 2.94)	0.010	0.020, 75.0%
RR vs QQ	总体	2.28(1.52 ~ 3.42)	<0.01	0.040, 51.0%
	亚洲人	2.05(1.26 ~ 3.33)	<0.01	0.060,54.0%
	高加索人	2.97(1.34 ~ 6.58)	<0.01	0.130, 51.0%
QR vs QQ	总体	1.42(1.18 ~ 1.71)	0.000	0.830, 0%
	亚洲人	1.38(1.09 ~ 1.74)	0.007	0.580, 0%
	高加索人	1.49(1.09 ~ 2.02)	0.010	0.840, 0%
RR + RQ vs QQ	总体	1.59(1.33 ~ 1.89)	0.000	0.370, 8%
	亚洲人	1.53(1.23 ~ 1.91)	0.000	0.370, 8%
	高加索人	1.68(1.26 ~ 2.25)	0.001	0.230, 33%
RR vs RQ + QQ	总体	1.74(1.24 ~ 2.45)	0.001	0.020, 55.0%
	亚洲人	1.53(1.06 ~ 2.21)	0.020	0.060, 53%
	高加索人	2.46(1.14 ~ 5.30)	0.020	0.130, 52%

3. 敏感度分析和发表偏倚:敏感度分析通常用于检测当逐一排除纳入 Meta 分析单个研究时,是否对合并结果产生影响。本研究的敏感度分析,并未显示当任何一项研究被移除时会对合并的 OR 有显著影响(图 2)。本研究采用 *Begg's funnel plot* 或 *Egger's test* 来评估文献是否存在发表偏倚,以显性基因模型为例,9 项研究以合并效应量 OR 为中心,基本呈上下

对称分布,呈倒置漏斗形。经 *Egger's test*: $t=1.84$, $P=0.109$,无发表偏倚(图 3)。

讨 论

近年来,有关 PON 1 192 Gln/Arg 基因多态性和心血管疾病的研究成为热点。早在 1996 年,Suehiro 等^[8]报道在日本人群 PON1 192 Gln/Arg 基因多态性并非冠心病的一个风险因子,Pfohl 等^[9]的结果也显

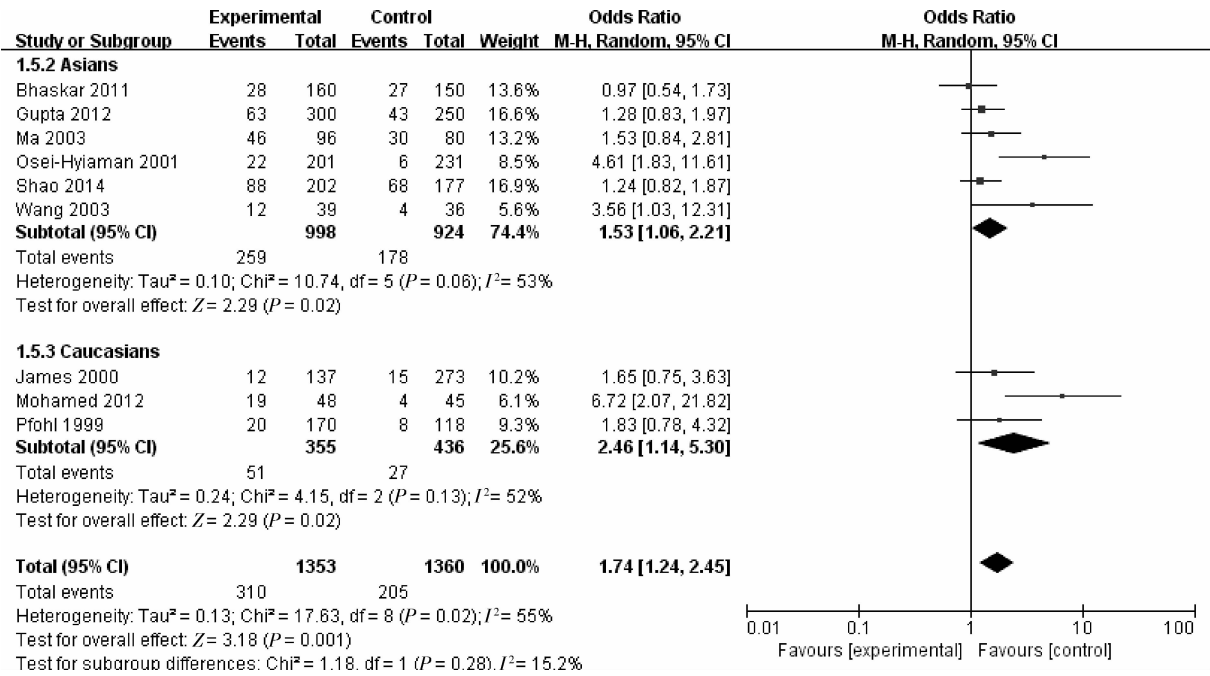


图 1 PON1192 Gln/Arg 基因多态性与 2 型糖尿病并发冠心病关系的森林图(隐性基因模型)

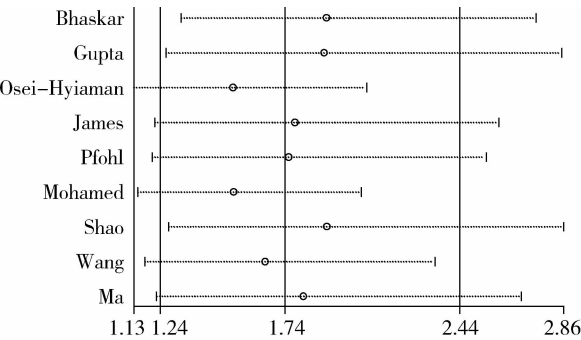


图 2 通过移除每一个纳入研究获取的敏感度分析结果
隐性基因模型

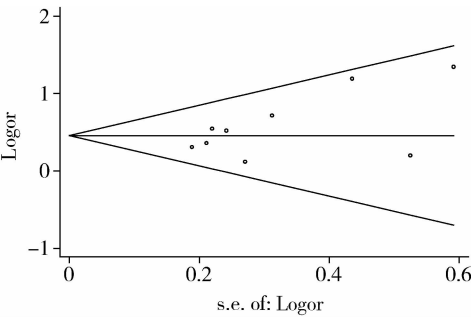


图 3 纳入研究的发表偏倚的漏斗图(显性基因模型)
LogOR, OR 的自然对数;s. e. 标准误

者并发冠心病的风险^[10, 11]。这些报道的结果并非一致,运用 Meta 分析方法可能会帮助得到较可靠的结论。Meta 分析是对某一研究主题的综合评价,通过综合同类研究,增加样本量,解决研究间的分歧,进而得到更可信数据结果。因此,笔者首次开展了 PON1 192Gln/Arg 基因多态性和 2 型糖尿病并发冠心病风险相关性的 Meta 分析。结果显示,携带 R 等位基因相对于携带 Q 等位基因的 T2DM 患者罹患冠心病的 OR = 1.50, CI(1.23 ~ 1.83), $P < 0.01$,说明携带 R 等位基因的 T2DM 患者更易并发冠心病,这在亚洲和高加索两个人群中均得到了验证(表 2)。在合并效应量时,发现在等位基因模型、纯合子模型和隐性基因模型,各研究间存在一定的异质性(异质性检验分别为 $I^2 = 61\%$, $P = 0.009$; $I^2 = 51\%$, $P = 0.04$; $I^2 = 55\%$, $P = 0.02$)。因此,笔者试图通过对纳入研究的人群开展分层研究(亚洲人群和高加索人群),去寻找异质性的来源,结果提示人种可能并不是本次研究间异质性的主要影响因素,可能是其他因素(如对照组来源、基因分析方法等)造成的。另外,本研究通过敏感度分析,显示合并结果是稳定可靠的, *Begg's* funnel plot 或 *Egger's* test 也证实了无发表偏倚的存在。

胰岛素抵抗可能是 2 型糖尿病一个显著的特征,可能会成为心血管疾病的一个风险因素,同时胰岛素抵抗可以提高炎症反应,这都是冠心病的始发因

示,携带 PON1 192 Gln/Arg 基因多态性并未增加 2 型糖尿病并发冠心病的风险。后有研究陆续报道, PON1192 位点 Gln > Arg 的突变会增加 2 型糖尿病患

素^[12, 13]。DM - CAD 是一种由遗传因素和环境因素(如高脂饮食、久坐以及慢性压力等)交互引起的复杂疾病。研究表明,DM - CAD 的发生往往跟慢性低度炎症、TLR、细胞因子等密切相关^[3]。PON1 是一种跟 HDL 密切相关的抗氧化/炎症的酶,其在冠心病和其他潜在心血管疾病中往往扮演着保护性角色。研究指出,PON1 Q192 R 多态性可能通过诱导慢性低度炎症反应成为动脉粥样硬化发生的一个遗传风险因子^[3]。Andersen 等^[14]报道携带 PON1 192R 等位基因的儿童更易发展为不利的心血管疾病。在对墨西哥女性的研究中发现,PON1 192R 等位基因跟该研究对象人群中血清 FABP4(脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白 4,为心血管疾病早期风险因子)水平升高显著相关^[15]。以上研究结果都解释了 PON1 192 R 等位基因会增加 2 型糖尿病患者并发心血管疾病的风险,将有利于对本次研究结果的解释和理解。

本 Meta 分析仍然存在一定的局限性。首先,PON1 192 Gln/Arg 基因多态性和 2 型糖尿病并发冠心病的国内外文献较少,导致纳入 Meta 分析的病例 - 对照组数量不够多,可能会降低准确性。其次,此次纳入的研究,只包含了亚洲人群和高加索人群,并未包含非洲等人群,降低了人群的代表性。最后,由于本次研究文献检索仅限于中英文,且纳入研究全部为现已发表的文献,可能引起发表和文体的偏倚,造成对结果的影响。

综上所述,PON1 192 Gln/Arg 多态性和单纯 2 型糖尿病并发冠心病显著相关,携带 PON1192R 等位基因会增加 2 型糖尿病患者罹患冠心病的风险。本研究结果对筛查和早期防治 2 型糖尿病并发冠心病,提高一级预防水平,具有一定的指导意义。

参考文献

- Groeneveld ON, Kappelle LJ, Biessels GJ. Potentials of incretin - based therapies in dementia and stroke in type 2 diabetes mellitus [J]. J Diabetes Investig, 2016, 7 (1): 5 - 16
- Kalea AZ, Harrison SC, Stephens JW, *et al.* Genetic susceptibility for coronary heart disease and type 2 diabetes complications [J]. Clin Chem, 2012, 58 (5): 818 - 820
- Aravindhan A, Madhumitha H. Metainflammation in diabetic coronary artery disease; emerging role of innate and adaptive immune responses [J]. J Diabetes Res, 2016, 6264149
- Durrington PN, Mackness N, Mackness MI. Paraonase and atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21 (4): 473 - 480
- Hassan MA, Al - Attas OS, Hussain T, *et al.* The Q192R polymorphism of the paraonase 1 gene is a risk factor for coronary artery disease in Saudi subjects [J]. Mol Cell Biochem, 2013, 380 (1 - 2): 121 - 128
- Rahman MF, Hashad IM, Abou - Aisha K, *et al.* Addressing the link between paraonase - 1 gene variants and the incidence of early onset myocardial infarction [J]. Arch Med Sci, 2015, 11 (3): 513 - 520
- 张燕舞, 蒋朱明, 王杨, 等. 与转化医学有关的临床研究质量及研究报告质量的评价工具 [J]. 中华临床营养杂志, 2011, 19 (1): 1 - 6
- Suehiro T, Nakauchi Y, Yamamoto M, *et al.* Paraonase gene polymorphism in Japanese subjects with coronary heart disease [J]. Int J Cardiol, 1996, 57 (1): 69 - 73
- Pfohl M, Koch M, Enderle MD, *et al.* Paraonase 192 Gln/Arg gene polymorphism, coronary artery disease, and myocardial infarction in type 2 diabetes [J]. Diabetes, 1999, 48 (3): 623 - 627
- Mohamed Fahmy Elnoamany AAD, Azmy RM, Elnajjar MM. Paraonase 1 gene (Gln192 - Arg) polymorphism and the risk of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus [J]. World J Cardiovasc Dis, 2012, 2: 29 - 37
- Osei - Hyiaman D, Hou L, Mengbai F, *et al.* Coronary artery disease risk in Chinese type 2 diabetics; is there a role for paraonase 1 gene (Q192R) polymorphism? [J]. Eur J Endocrinol, 2001, 144 (6): 639 - 644
- Razzouk L, Feit F, Farkouh ME. Revascularization for advanced coronary artery disease in type 2 diabetic patients; choosing wisely between PCI and surgery [J]. Curr Cardiol Rep, 2017, 19 (5): 37
- Wolk R, Bertolet M, Brooks MM, *et al.* Differential effects of insulin sensitization and insulin provision treatment strategies on concentrations of circulating adipokines in patients with diabetes and coronary artery disease in the BARI 2D trial [J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23 (1): 50 - 58
- Andersen HR, Wohlfahrt - Veje R, Dalgard C, *et al.* Paraonase 1 polymorphism and prenatal pesticide exposure associated with adverse cardiovascular risk profiles at school age [J]. PLoS One, 2012, 7 (5): e36830
- Ochoa - Martinez AC, Ruiz - Vera T, Orta - Garcia ST, *et al.* Association between Q192R paraonase 1 polymorphism and serum adipocyte - fatty acid binding protein (FABP4) levels in Mexican women [J]. Ann Hum Biol, 2016, 5: 1 - 3
- Bhaskar S, Ganesan M, Chandak GR, *et al.* Association of PON1 and APOA5 gene polymorphisms in a cohort of Indian patients having coronary artery disease with and without type 2 diabetes [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2011, 15 (7 - 8): 507 - 512
- Gupta N, Binu KB, Singh S, *et al.* Low serum PON1 activity; an independent risk factor for coronary artery disease in North - West Indian type 2 diabetics [J]. Gene, 2012, 498 (1): 13 - 19
- James RW, Leviev I, Ruiz J, *et al.* Promoter polymorphism T(- 107)C of the paraonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients [J]. Diabetes, 2000, 49 (8): 1390 - 1393
- 邵峥谊. 2 型糖尿病合并冠心病患者对氧磷酶 1 基因多态性分析 [J]. 中国心血管杂志, 2014, 19 (6): 426 - 429
- 王云, 常志文. PON1 - 192 Gln/Arg 多态性与 2 型糖尿病合并冠心病的相关性 [J]. 广东医学, 2003, 24 (6): 598 - 600
- 马瑞欣, 闫胜利, 于宏伟, 等. 对氧磷酶 192Gln/Arg 基因多态性与 2 型糖尿病合并冠心病的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11 (1): 29 - 33

(收稿日期: 2017 - 05 - 03)

(修回日期: 2017 - 05 - 14)