

维吾尔族内皮型一氧化氮合酶基因4a/b VNTR 多态性分布特征

多力坤·买买提玉素甫¹, 布帕提玛穆·阿布都克热穆¹, 伊力哈木·乃扎木¹, 宋曼曼², 热比亚木·巴克¹

1. 新疆大学生命科学与技术学院, 乌鲁木齐 830046
2. 首都医科大学公共卫生与家庭医学学院, 北京 100069

摘要 应用聚合酶链式反应(PCR)-琼脂糖凝胶电泳技术,检测99例(男性38例,女性61例)无血缘关系的维吾尔族健康人群的内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)基因第4内含子数目可变性串联重复序列(4a/b VNTR)多态性,探讨eNOS基因4a/b VNTR多态性在中国维吾尔族健康人群中的分布特征。结果发现,99例健康维吾尔族人群中,aa基因型频率为2.02%(4例),ab基因型频率为22.22%(22例),bb基因型频率为75.76%(75例)。男女两组基因型和等位基因的分布差异不显著($P=0.194$, $P=0.382$, $P>0.05$)。aa、ab、bb、ab+bb基因型的各种生理生化指标用单因素方差分析进行比较,不同基因型的生理生化指标之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。维吾尔族eNOS基因4a/b VNTR多态性与国内外各民族群体进行比较,维吾尔族人群eNOS基因aa+ab基因型频率显著低于河南汉族、中国台湾汉族、北方汉族和巴西黑人($P<0.05$, $P<0.01$),明显高于广东汉族($P=0.050$)。a、b、c 3种等位基因进行比较,维吾尔族与河南汉族、中国台湾汉族、广东汉族、法国人和巴西黑人具有显著性差异($P<0.05$, $P<0.01$)。结果显示,eNOS基因4a/b VNTR多态性符合Hardy-Weinberg遗传平衡规律($\chi^2=0.017$, $P=0.991$, $P>0.05$),群体具有代表性。由此得出,维吾尔族eNOS基因4a/b VNTR多态性与国内外的一些民族间存在显著性差异。

关键词 维吾尔族;内皮型一氧化氮合酶基因;基因多态性;数目可变性串联重复序列

中图分类号 R329.2

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2015.06.017

Distribution of endothelial nitric oxide synthase gene intron 4a/b VNTR polymorphism in Uyghur population

MATYUSUP Dolkun¹, ABDUKERAM Bupatima¹, NIZAM Yilihamu¹, SONG Manshu², BAKE Rabiya¹

1. College of the Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumqi 830046, China
2. School of Public Health and Family Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract To investigate the distribution of the intron 4 variable number of tandem repeats (4a/b VNTR) polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene, 99 unrelated Uyghur healthy individuals (including 38 males and 61 females) are selected and tested by means of polymerase chain reaction (PCR)-agarose gel electrophoresis. All subjects are genotyped for the eNOS gene. It is shown that the frequencies of the aa, ab, bb genotypes are 2.02% (4 cases), 22.22% (22 cases), 75.76% (75 cases), respectively. The genotype frequency and the allele frequency are not related to the sex ($P=0.194$, $P=0.382$, $P>0.05$). The single factor analysis of various physiological and biochemical indexes shows that the differences of all biochemical parameters are not statistically significant ($P>0.05$). In the Uyghur population, the frequency of the aa+ab genotypes is significantly lower than those of

收稿日期:2014-10-22;修回日期:2015-01-23

基金项目:国家自然科学基金项目(31460285);新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2013211A016);新疆维吾尔自治区科技支疆项目(201191247)

作者简介:多力坤·买买提玉素甫,教授,研究方向为人类与分子医学遗传学,电子信箱:duolikun530@126.com;布帕提玛穆·阿布都克热穆(共同第一作者),硕士研究生,研究方向为人类分子遗传学,电子信箱:bupatima920@126.com

引用格式:多力坤·买买提玉素甫,布帕提玛穆·阿布都克热穆,伊力哈木·乃扎木,等.维吾尔族内皮型一氧化氮合酶基因4a/b VNTR多态性分布特征[J].科技导报,2015,33(6):101-106.

the Henan Han population, the Taiwan Han population, the Northern Han population and the Black Brazil population ($P < 0.05$, $P < 0.01$), but is significantly higher than that of the Guangdong Han population ($P = 0.050$). A comparison of a, b, c three allele frequencies shows that the Uyghur has a significantly different frequency from those of the Henan Han, the Taiwan Han, the Jilin Han, the Guangdong Han, the French and the Black Brazil ($P < 0.05$, $P < 0.01$). In short, the eNOS gene 4a/b VNTR is in line with the Hardy-Weinberg balance law ($\chi^2 = 0.017$, $P = 0.991$, $P > 0.05$), and the group is representative. It is concluded that there is a significant difference between the Uyghur eNOS gene 4a/b VNTR polymorphism and some ethnic groups.

Keywords Uyghur; endothelial nitric oxide synthase gene; gene polymorphism; variable number of tandem repeats

一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种重要的血管活性物质,为内皮细胞舒血管因子,具有广泛的功能调节和信号转导作用,并参与心血管、神经、呼吸、免疫、内分泌、消化、生殖等多系统的生理与病理过程。催化NO生物合成的酶为一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)。目前已知有3种一氧化氮合酶的同工酶,分别为神经原型(nNOS)、诱导型(iNOS)和内皮细胞型(eNOS),其中eNOS是维持良好的血管内皮功能的必要因素。

人类eNOS基因位于染色体7q35~36区,为单拷贝基因,全长约21 kb,含26个外显子和25个内含子,相应的mRNA约4.1 kb,翻译生成的蛋白质产物为1203个氨基酸^[1]。健康人eNOS基因被抑制时血压升高^[2]。eNOS基因第4内含子中存在一个以27 bp为核心的可变性串联重复序列(4a/b VNTR)多态位点^[3],通常形成2种等位基因,重复4次为a等位基因,重复5次为b等位基因,3种基因型aa, ab和bb。对eNOS基因4a/b VNTR多态性大量研究发现,eNOS基因4a/b VNTR多态性与冠心病、静脉血栓形成等心血管疾病的发生有关^[4,5],有学者认为该多态性与原发性高血压(EH)有关,a等位基因可能是EH发生的一种危险标志^[6]。黄惠彬等^[7]研究发现原发性高血压(EH)及中国汉族人2型糖尿病的发生与eNOS基因4a/b VNTR多态性有关,携带重复a等位基因的人具有罹患高血压的危险性。目前,对于eNOS基因27 bp数目可变串联重复序列(27bp VNTR)多态性研究较多,有关eNOS基因多态性相关研究在中国汉族^[8-14]、朝鲜族^[14]和哈萨克族^[15]中已有报道,但在维吾尔族人群eNOS基因4a/b VNTR多态性研究尚未见报道。本研究应用PCR技术,分析中国新疆地区维吾尔族健康人群eNOS基因4a/b VNTR多态性的分布情况,为不同民族eNOS基因4a/b VNTR多态性分布与慢性病相关性的前瞻性研究提供实验依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选择中国新疆和田地区民丰县的99例维吾尔族健康人群作为研究对象,经过体格检查及辅助检查,获取各项指标均在正常范围,病史询问主要排除有高血压、心脑血管病、糖尿病、肿瘤等患者。男性38例,女性61例。所有研究对象均为维吾尔族,在新疆生活3代以上且3代以内无异族通婚史,

未经过任何专业训练。所有的研究对象均知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 测定临床生理生化指标及提取基因组DNA

对所有样本进行流行病学调查,并测定身高、体重、空腹血糖(PFG)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)等临床生理生化指标并计算体质指数(BMI)=体重(kg)/身高(m²)。抽取受试者空腹静脉血5 mL, EDTA抗凝,采用改良碘化钾法提取基因组DNA。

1.2.2 PCR扩增

按照参考文献[4]设计引物,由上海生物工程技术服务有限公司合成。引物序列如下:上游引物:5'-AGG CCC TAT GGT AGT GCC TTT-3';下游引物:5'-TCT CTT AGT GCT GTG GTC AC-3'。用PCR扩增仪进行PCR反应。PCR反应体系为20 μ L,其中含上下游引物各0.3 μ L,模板DNA 0.4 μ L, Taq DNA聚合酶混合物10 μ L,加去离子水9 μ L。

在PCR扩增仪(PTC-100, MJ Reseach公司)上进行扩增,反应条件为:95 $^{\circ}$ C热启动5 min, 95 $^{\circ}$ C变性1 min, 57 $^{\circ}$ C退火1 min, 72 $^{\circ}$ C延伸1 min,共35个循环;72 $^{\circ}$ C延伸10 min后冷却至4 $^{\circ}$ C。取PCR扩增产物7 μ L,在2.0%琼脂糖凝胶中电泳30 min,在紫外照射仪上观察结果并拍照。

1.2.3 基因分型

eNOS基因PCR扩增产物基因分型标准如下:eNOS基因型多态性表现为数目可变的串联重复序列(VNTR),6次重复等位基因的PCR扩增片段长度为447 bp,包括162 bp的重复序列(6 \times 27 bp)和285 bp上下游侧翼序列;5次和4次重复等位基因的PCR扩增片段长度分别为420、393 bp。eNOS第4内含子上有两种等位基因,27bp VNTR重复4次为a等位基因,重复5次为b等位基因。eNOS基因4a/b VNTR多态性形成3种基因型aa、ab和bb。

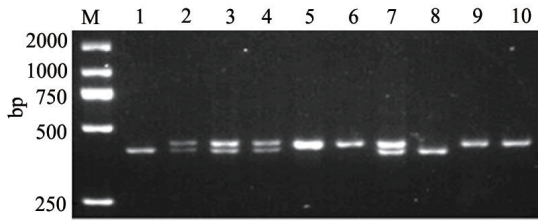
1.3 统计学分析

首先运用基因计数法计算基因型和等位基因频率,等位基因频率=(该基因纯合子个体数 \times 2+该基因杂合子数)/总个体数 \times 2。用Hardy-Weinberg平衡检验确认研究样本的群体代表性。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并采用单因素方差分析进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。分析软件均用SPSS 17.0。

2 结果与分析

2.1 基因型鉴定

eNOS 基因 4a/b VNTR 多态性电泳图显示,只出现 420 bp 区带者为 bb;只出现 393 bp 区带者为 aa 型;同时出现 420 和 393 bp 区带者 ab 型。具体条带及 PCR markers 见图 1。



M 为 DL2000 分子标记;1、8 为 aa 型;2、3、4、7 为 ab 型;5、6、9、10 为 bb 型

图 1 eNOS 基因 4a/b VNTR 多态性电泳图

Fig. 1 Electrophoresis results of eNOS gene 4a/b VNTR polymorphism in Uighur healthy population

2.2 基因适合度的检测

对 eNOS 基因 4a/b VNTR 多态性位点的基因型经 χ^2 检验进行适合度检测,符合 Hardy-Weinberg 平衡检验($\chi^2=0.017$, $P=0.991$, $P>0.05$)说明样本具有良好的代表性,不存在选择偏倚。

2.3 eNOS 基因 4a/b VNTR 多态基因型及等位基因频率在健康维吾尔族人群中的分布

健康维吾尔族人群 eNOS 基因 4a/b VNTR 多态性位点的基因型及等位基因频率的比较研究见表 1。由表 1 可以看出,维吾尔族健康人群中 aa、ab、bb 基因型频率分别为 2.02%、22.22%、75.76%; a 和 b 等位基因频率分别为 13.13% 和 86.87%。eNOS 基因 4a/b VNTR 多态基因型频率和等位基因频率在男组和女组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。由此可见,eNOS 基因 4a/b VNTR 多态性可能与性别无关。

2.4 eNOS 基因 4a/b VNTR 多态性与临床变量的关系

由表 2 可以看出,对总体样本不同基因型间进行单因素方差分析表明,所有临床生化指标在 aa、ab、bb、ab+bb 基因型之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 eNOS 基因 4a/b VNTR 多态基因型及等位基因频率在健康维吾尔族人群中的分布

Table 1 Genotype and allele frequency distribution of eNOS gene 4a/b VNTR polymorphism in Uyghur healthy population

组别	例数	基因型数(频率/%)			等位基因数(频率/%)	
		aa	ab	bb	a	b
男	38	2(5.26)	8(21.05)	28(73.68)	12(15.79)	64(84.21)
女	61	0(0.00)	14(22.95)	47(77.05)	14(11.48)	108(88.52)
合计	99	2(2.02)	22(22.22)	75(75.76)	26(13.13)	172(86.87)
χ^2			3.283		0.764	
P 值			0.194*		0.382**	
Hardy-Weinberg (P 值)				0.991		

注:括号外数字为基因型数和等位基因数,括号内数字为基因型频率和等位基因频率;*表示男女 3 种基因型比较的 P 值,**表示男女两种等位基因比较的 P 值; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 研究对象不同基因型临床变量的比较

Table 2 Comparisons of different genotypes of all subjects in clinical variables

基因型	身高/cm	体重/kg	BMI/ ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	FPG/ ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	TC/ ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	TG/ ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) ¹	HDL/ ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	LDL/ ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	SBP/ mmHg	DBP/ mmHg
aa(n=2)	174.00±2.83	53.00±5.66	17.54±2.44	4.20±0.42	2.85±0.35	0.85±0.07	0.95±0.06	0.86±0.18	95.00±7.07	65.00±7.07
ab(n=22)	160.45±7.35	50.00±5.48	19.52±2.00	4.28±0.34	3.10±0.46	0.97±0.54	1.30±0.34	1.61±0.44	95.55±5.10	63.18±4.77
bb(n=75)	162.79±10.19	53.68±8.77	20.18±2.14	4.15±0.33	3.21±10.92	1.01±0.47	1.31±0.23	1.41±0.49	97.20±7.98	65.60±5.51
ab+bb(n=97)	162.26±9.63	52.85±8.26	20.03±2.12	4.18±0.34	3.18±0.84	1.00±0.48	1.31±0.26	1.45±0.48	96.60±7.48	65.05±5.42
F 值	1.027	2.192	0.275	0.015	0.674	0.760	0.946	0.611	0.650	2.111
P 值	0.382	0.090	0.843	0.997	0.569	0.518	0.420	0.609	0.584	0.100

注: BMI 为体质指数; FPG 为空腹血糖; TC 为总胆固醇; TG 为甘油三酯; HDL 为高密度脂蛋白; LDL 为低密度脂蛋白; SBP 为收缩压; DBP 为舒张压。

2.5 国内不同民族健康人群 eNOS 基因 4a/b VNTR 多态性比较

由表 3 可看出,维吾尔族健康人群 eNOS 基因 aa+ab 基因型频率明显低于北方汉族($\chi^2=3.968, P=0.046$),河南汉族($\chi^2=5.214, P=0.022$)和台湾汉族($\chi^2=5.381, P=0.020$),明显高于广

东汉族($\chi^2=3.851, P=0.05$)。等位基因比较维吾尔族与河南汉族($\chi^2=6.380, P=0.041$),中国台湾汉族($\chi^2=6.632, P=0.010$),广东汉族($\chi^2=3.998, P=0.046$)有显著性的差异。由此可见,维吾尔族正常人群 eNOS 基因 4a/b VNTR 基因型分布可能不同于河南汉族、中国台湾汉族、北方汉族、广东汉族。

表 3 eNOS 基因 4a/b VNTR 多态基因型及等位基因频率在国内不同人群中的分布特征

Table 3 Distribution characteristics of eNOS gene 4a/b VNTR polymorphism in different populations in China

组别	例数	基因型数(频率/%)				等位基因数(频率/%)		
		aa	ab	bb	bc	a	b	c
北方汉族 ^[8]	310 [□]	8(2.6)	40(12.9)	262(84.5)	0(0.00)	56(9.0)	564(91.0)	0(0.00)
北方汉族 ^[9]	485	3(0.6)	80(16.5)	402(82.9)	0(0)	86(8.9)	884(91.1)	0(0.00)
河南汉族 ^[10]	496 [■]	3(0.60)	71(14.32)	420(84.68)	2(0.40)	77(7.76)	913(92.04)	2(0.20)
中国台湾汉族 ^[11]	398 [■]	1(0.25)	57(14.32)	340(85.43)	0(0.00)	59(7.41)	737(92.59)	0(0.00)
广东汉族 ^[12]	116 [★]	1(0.81)	15(12.93)	100(86.21)	0(0.00)	17(0.07)	215(0.93)	0(0.00)
新疆汉族 ^[13]	385	4(1.0)	74(19.2)	306(79.5)	1(0.3)	82(10.6)	687(89.2)	1(0.1)
吉林汉族 ^[14]	91	2(2.20)	13(14.92)	76(83.52)	0(0.00)	17(9.34)	165(90.66)	0(0.00)
吉林朝鲜族 ^[14]	92	4(4.34)	28(30.43)	60(65.22)	0(0.00)	36(19.57)	148(79.57)	0(0.00)
新疆哈萨克族 ^[15]	370	4(1.1)	74(20.0)	291(78.60)	1(0.3)	82(11.1)	657(88.8)	1(0.1)
维吾尔族	99	2(2.02)	22(22.22)	75(75.76)	0(0.00)	26(13.13)	172(86.87)	0(0.00)

注:□表示维吾尔族 aa+ab 基因型频率明显低于北方汉族($P<0.05$);■表示维吾尔族 aa+ab 基因型频率明显低于河南汉族和中国台湾汉族,等位基因之间的差异有统计学意义($P<0.05, P<0.01$);★表示维吾尔族 aa+ab 基因型频率明显高于广东汉族($P<0.05$),等位基因之间的差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.6 国外不同民族健康人群 eNOS 基因 4a/b VNTR 多态性比较

由表 4 可看出,维吾尔族 eNOS 基因 aa+ab 基因型频率明显低于巴西黑人($\chi^2=17.698, P<0.01$)。等位基因比较维吾

尔族与巴西黑人($\chi^2=24.219, P<0.01$)和法国人($\chi^2=4.545, P=0.033$)有显著性差异。由此可见,维吾尔族正常人群 eNOS 基因 4a/b VNTR 基因型分布可能不同于巴西黑人。

表 4 eNOS 基因 4a/b VNTR 多态基因型及等位基因频率在国外不同人群中的分布特征

Table 4 Distribution characteristics of eNOS gene 4a/b VNTR polymorphism in different populations abroad

组别	例数	基因型数(频率/%)				等位基因数(频率/%)		
		aa	ab	bb	bc	a	b	c
亚洲人 ^[16]	105	2(1.9)	23(21.9)	80(76.2)	0(0.00)	27(12.9)	183(87.1)	0(0.00)
韩国人 ^[17]	95	2(2.1)	19(20.0)	74(77.9)	0(0.00)	23(2.1)	167(87.9)	0(0.00)
韩国人 ^[18]	276	5(1.8)	54(19.6)	217(78.6)	0(0.00)	64(11.6)	488(88.4)	0(0.00)
意大利白人 ^[19]	537	14(2.60)	138(25.70)	385(71.70)	0(0.00)	166(15.46)	908(84.54)	0(0.00)
巴西黑人 ^[20]	136 [■]	17(12.5)	53(39.0)	64(47.0)	2(1.5)	87(32.00)	183(67.30)	2(0.74)
巴西白人 ^[20]	154	4(2.60)	42(27.3)	70.1(108)	0(0.00)	55(17.90)	253(82.10)	0(0.00)
日本人 ^[21]	187	5(2.67)	33(17.65)	149(9.68)	0(0.00)	43(11.50)	331(88.50)	0(0.00)
法国人 ^[22]	99 [▼]	7(7.07)	28(28.28)	64(64.65)	0(0.00)	42(21.21)	156(78.79)	0(0.00)
英国人 ^[23]	595	17(2.86)	145(24.37)	433(72.77)	0(0.00)	179(15.04)	1011(85.00)	0(0.00)
西班牙人 ^[24]	120	1(0.83)	37(30.83)	82(68.33)	0(0.00)	39(16.25)	201(83.75)	0(0.00)
北方印度人 ^[25]	133	5(3.76)	23(17.29)	105(78.95)	0(0.00)	33(12.40)	233(87.60)	0(0.00)
芬兰人 ^[26]	110	5(4.5)	26(23.6)	79(71.8)	0(0.00)	36(16.4)	184(83.6)	0(0.00)
维吾尔族	99	2(2.02)	22(22.22)	75(75.76)	0(0.00)	26(13.13)	172(86.87)	0(0.00)

注:■表示维吾尔族 aa+ab 基因型频率明显低于巴西黑人,等位基因之间的差异有统计学意义($P<0.05, P<0.01$);▼表示维吾尔族与法国人等位基因之间的差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

NOS催化L-精氨酸的氧化反应生成L-瓜氨酸和NO。NO可通过依赖cGMP(环磷酸鸟苷)的信号传导途径介导平滑肌细胞舒张,是调节血管张力的重要信使分子。NO尚可抑制血小板凝集,对血栓形成起重要调节作用。eNOS基因第4内含子中存在1个以27 bp为核心的可变性串联重复序列(4a/b VNTR)多态位点。众所周知,人类基因多态性具有种族差异,这种差异可以造成不同人群对某些疾病的易感性和临床表现的不同。人类疾病几乎都是遗传因素与环境因素相互作用的结果,只是二者所占比重在不同疾病中有所不同。

目前研究表明,eNOS基因4a/b VNTR多态性与冠心病、心肌梗死、高血压、糖尿病发病存在着一定的联系^[26],但eNOS基因多态性与疾病发生之间的具体机制并不十分清楚,eNOS基因多态性导致体内NO下降可能是疾病发生的重要原因^[27]。岳枚等^[28]研究发现,中国汉族2型糖尿病患者eNOS基因第4内含子中27 bp VNTR多态性位点bb基因型是糖尿病视网膜膜病(DR)发病的风险基因型,b等位基因及bb基因型与DR发生密切相关。

Tsukada等^[29]报道,携带aa基因型者较bb基因型者血清NO水平降低23%,认为内含子4的多态性影响转录后mRNA的剪接过程,因而人群中不同的eNOS基因型有可能决定了不同个体间eNOS的表达与功能上的差异进而影响到体内eNOS的生物学效应。eNOS多态性也通过参与血脂调节发挥作用。但有关中国人这方面的研究甚少,鉴于中国人心血管病的发病率及病死率均低于欧美国家,除环境、饮食等因素外,研究比较中国人及国外不同民族群体的遗传特点,对于从分子生物学水平研究心血管疾病的病因学及发病机制起着不可忽视的作用。因此,获得中国维吾尔族健康人群eNOS基因多态性位点的统计资料,对于进一步研究基因多态性与疾病的相关性将具有重要的应用价值。

为了研究eNOS基因4a/b VNTR多态性在维吾尔族健康人群中的分布特征,应用PCR技术检测了99例维吾尔族健康人群的eNOS基因4a/b VNTR多态性,研究结果显示:eNOS基因27 bp VNTR均存在4次,5次重复序列,以及aa纯合,ab杂合,bb纯合3种VNTR基因型。eNOS各基因型在维吾尔族人群中的分布以bb纯合子最多,其次是ab杂合子,aa基因型较少。aa、ab、bb基因型频率分别2.02%、22.22%、75.76%;a、b两种等位基因频率分别13.13%、86.87%。男性和女性eNOS基因基因型($\chi^2=3.283, P=0.194$)和等位基因($\chi^2=0.764, P=0.382$)无显著性差异,所有样本不同基因型的生理生化指标之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。维吾尔族健康人群eNOS基因4a/b VNTR多态性与国内的一些民族比较结果显示,维吾尔族eNOS基因aa+ab基因型频率明显低于北方汉族($\chi^2=3.968, P=0.046$),河南汉族($\chi^2=5.214, P=0.022$)和中国台湾汉族($\chi^2=5.381, P=0.020$),明显高于广东汉族($\chi^2=3.851, P=$

0.05)。等位基因比较维吾尔族与河南汉族($\chi^2=6.380, P=0.041$),中国台湾汉族($\chi^2=6.632, P=0.010$),广东汉族($\chi^2=3.998, P=0.046$)有显著性的差异。与国外的一些民族比较,维吾尔族eNOS基因aa+ab基因型频率明显低于巴西黑人($\chi^2=17.698, P<0.01$)。等位基因比较维吾尔族与巴西黑人($\chi^2=24.219, P<0.01$)和法国人($\chi^2=4.545, P=0.033$)有显著性差异。这种差异可能是导致某些疾病在不同种族间的发病率和临床表现不同的因素之一。

4 结论

检测并探讨99例新疆和田维吾尔族正常人eNOS基因4a/b多态性的分布情况。结果显示,新疆和田维吾尔族正常人群eNOS基因4a/b VNTR的aa、ab、bb基因型频率2.02%、22.22%、75.76%;男女两组基因型和等位基因频率的分布无性别差异;aa、ab、bb、ab+bb基因型与临床生理生化指标之间无差异显著性;新疆和田维吾尔族正常人群aa+ab基因型频率显著低于河南汉族($\chi^2=5.214, P<0.05$)、中国台湾汉族($\chi^2=5.381, P<0.01$)、北方汉族($\chi^2=3.968, P<0.05$)和巴西黑人($\chi^2=17.698, P<0.01$),明显高于广东汉族($\chi^2=3.851, P<0.05$)。根据上述研究,新疆和田维吾尔族正常人群eNOS基因4a/b VNTR基因型分布可能不同于河南汉族、中国台湾汉族、北方汉族、广东汉族和巴西黑人。

参考文献(References)

- [1] Nadaud S, Bonnardeaux A, Lathrop M, et al. Gene structure, polymorphism and mapping of the human endothelial nitric oxide synthase gene[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1994, 198(3): 1027-1033.
 - [2] Forte P, Copland M, Smith L M, et al. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension[J]. *The Lancet*, 1997, 349(9055): 837-842.
 - [3] Komatsu M, Kawagishi T, Emoto M, et al. eNOS gene polymorphism is associated with endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes [J]. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory*, 2002, 283(2): H557-H561.
 - [4] Wang X L, Sim A S, Badenhop R F, et al. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene[J]. *Nature Medicine*, 1996, 2(1): 41-45.
 - [5] Hooper W C, Lally C, Austin H, et al. The relationship between polymorphism in the endothelial cell nitric oxide synthase gene and the platelet GPIIb/IIIa gene with myocardial infarction and venous thrombolism in African Americans[J]. *Chest*, 1999, 116(4): 880-886.
 - [6] Uwabo J, Soma M, Nakayama T, et al. Association of a variable number of tandem repeats in the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with essential hypertension in Japanese[J]. *American Journal of Hypertension*, 1998, 11(1): 125-128.
 - [7] 黄惠彬, 林丽香, 陈鸣钦. 内皮型一氧化氮合酶基因多态性与原发性高血压、2型糖尿病的关系[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 18(1): 16-19.
- Huang Huibin, Lin Lixiang, Chen Mingqin. Association of polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and*

- Metabolism, 2002, 18(1): 16-19.
- [8] Hong Q, Ding R, Chen X M, et al. Association between endothelial nitric oxide synthase gene 4a/b polymorphism and IgA nephropathy[J]. Journal of Southern Medical University, 2006, 26(10): 1421-1422, 1430.
- [9] Zhao Q, Su S Y, Chen S F, et al. Association study of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with essential hypertension in northern Han Chinese[J]. Chinese Medical Journal, 2006, 119(13): 1065-1071.
- [10] 杨冬之, 于辉, 赵洛沙, 等. 河南汉族正常人群内皮型一氧化氮合酶基因4a/b VNTR多态性分布[J]. 郑州大学学报, 2007, 42(3): 419-421. Yang Dongzhi, Yu Hui, Zhao Luosha, et al. Distribution of endothelial nitric oxide synthase gene intron 4a/b VNTR polymorphism in Han population of Henan province[J]. Journal of Zhengzhou University, 2007, 42(3): 419-421.
- [11] Lee Y J, Chang D M, Tsai J C. Association of a 27-bp repeat polymorphism in intron 4 of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with serum uric acid levels in Chinese subjects with type 2 diabetes[J]. Metabolism, 2003, 52(11): 1448-1453.
- [12] 刘学军, 陈盛强, 柳息洪. 广东汉族人内皮细胞型一氧化氮合酶4b/a基因多态性[J]. 国际医药卫生导报, 2003, 9(8): 24-26. Liu Xuejun, Chen Shengqiang, Liu Xihong. Genetic polymorphism of eNOS 4b/a in the Han of Guangdong[J]. International Medicine & Health Guidance, 2003, 9(8): 24-26.
- [13] 邹放君, 唐斌, 何芳, 等. eNOS基因27bp VNTR多态性与新疆汉族原发性高血压的相关性研究[J]. 石河子大学学报, 2011, 29(3): 310-312. Zou Fangjun, Tang Bin, He Fang, et al. The association of the 27bp VNTR polymorphism of the eNOS gene with essential hypertension in Han of Xinjiang[J]. Journal of Shihezi University, 2011, 29(3): 310-312.
- [14] 李森, 李冰, 吴琼, 等. 中国吉林省地区朝鲜族及汉族正常人群内皮型一氧化氮合酶基因4a/b VNTR多态性分布的比较研究[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(2): 214-216. Li Miao, Li Bing, Wu Qiong, et al. Observation and comparison of 4a/b VNTR polymorphism of eNOS gene between unrelated healthy individuals from Han people and Korean in Jilin Province in China[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2013, 17(2): 214-216.
- [15] 张强, 邓峰美, 刘成, 等. eNOS基因27bp VNTR多态性与新疆哈萨克族和汉族原发性高血压的对比分析[J]. 石河子大学学报, 2011, 29(5): 593-597. Zhang Qiang, Deng Fengmei, Liu Cheng, et al. Association of the Polymorphisms for the eNOS gene 27bp VNTR with the essential hypertension between Kazak and Han population in Xinjiang[J]. Journal of Shihezi University, 2011, 29(5): 593-597.
- [16] Tanus-Santos J E, Desai M, Flockhart D A. Effects of ethnicity on the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide variants[J]. Pharmacogenetics, 2001, 11(8): 719-725.
- [17] Lee Y H, Kim H J, Rho Y H, et al. Intron 4 polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with the development of lupus nephritis[J]. Lupus, 2004, 13(3): 188-191.
- [18] Yoon S, Shin C, Park H Y, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is associated with vessel stenosis in Korean population[J]. Clinica Chimica Acta, 2005, 353(1): 177-185.
- [19] Fatini C, Sofi F, Sticchi E, et al. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (G894T, 4a4b, T-786C) and hyperhomocysteinemia on the predisposition to acute coronary syndromes[J]. American Heart Journal, 2004, 147(3): 516-521.
- [20] Luizon M R, Izidoro-Toledo T C, Simoes A L, et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and haplotypes in Amerindians[J]. DNA and Cell Biology, 2009, 28(7): 329-334.
- [21] Khajoev V, Kariyazono H, Ohno T, et al. Inducible and endothelial constitutive nitric oxide synthase gene polymorphisms in Kawasaki disease[J]. Pediatrics International, 2003, 45(2): 130-134.
- [22] Taverna M J, Sola A, Guyot-Argenton C, et al. eNOS 4 polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase predicts risk for severe diabetic retinopathy[J]. Diabetic Medicine, 2002, 19(3): 240-245.
- [23] Hassan A, Gormley K, O'Sullivan M, et al. Endothelial nitric oxide gene haplotypes and risk of cerebral small-vessel disease[J]. Stroke, 2004, 35(3): 654-659.
- [24] Serrano T, Piazuolo E, Benito R, et al. Bleeding duodenal ulcer and association with polymorphism of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2002, 47(5): 996-1000.
- [25] Arif E, Ahsan A, Vibhuti A, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene variants contribute to oxidative stress in COPD[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007, 361(1): 182-188.
- [26] Pulkkinen A, Viitanen L, Kareinen A, et al. Intron 4 polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with elevated blood pressure in type 2 diabetic patients with coronary heart disease[J]. Journal of Molecular Medicine, 2000, 78(7): 372-379.
- [27] Wang X L, Mahaney M C, Sim A S, et al. Genetic contribution of the endothelial nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 1997, 17(11): 3147-3153.
- [28] 岳枚, 喻晓兵, 戴虹, 等. 内皮型一氧化氮合酶基因第4内含子中27碱基对重复序列多态性与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 中华眼底病杂志, 2011, 27(3): 214-217. Yue Mei, Yu Xiaobing, Dai Hong, et al. Diabetic retinopathy and variable number tandem repeat polymorphism in intron 4 of endothelial nitric oxide synthase gene[J]. Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases, 2011, 27(3): 214-217.
- [29] Tsukada T, Yokoyama K, Arai T, et al. Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1998, 245(1): 190-193.

(责任编辑 吴晓丽)

《科技导报》“研究论文”栏目征稿

“研究论文”栏目专门发表自然科学、工程技术领域具有创新性的研究论文,要求学术价值显著、实验数据完整、具有原始性和创造性,同时应重点突出、文字精炼、引证及数据准确、图表清晰,并附中、英文摘要以及作者姓名、所在单位、通信地址、关键词等信息。在线投稿:www.kjdb.org。