

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.21.005

## 对氧磷酶 1 rs662 位点单核苷酸多态性与氟骨症关系的病例对照研究\*

刘俊<sup>1,2</sup>,陶娜<sup>3</sup>,罗明江<sup>4</sup>,赵训<sup>5</sup>,杨胜<sup>1</sup>,张元梅<sup>1</sup>,王克跃<sup>1△</sup>

(1. 遵义医学院预防医学实验教学中心, 贵州遵义 563006; 2. 贵州省预防医学实验教学示范中心, 贵州遵义 563006; 3. 遵义医学院附属医院药剂科, 贵州遵义 563006; 4. 贵州省遵义市第四人民医院院感科 563004; 5. 贵州省毕节市织金县疾病预防控制中心慢性病防治科 552100)

**[摘要]** **目的** 探讨对氧磷酶(PON)1 rs662 位点单核苷酸多态性与氟骨症是否存在关联。**方法** 在贵州省毕节市织金县招募 195 例氟骨症患者为病例组,在上述地区招募 195 例无骨骼和牙齿相关疾病且居住时间超过 10 年的成年人作为对照组,采用调查问卷收集对象信息,通过 TaqMan 方法对 PON1 rs662 位点单核苷酸多态性进行测序分析。**结果** 病例组和对照组 rs662 位点基因型频率分布差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),单因素分析发现共显性模式、显性模式和累加模式与氟骨症有关,多因素校正后该关联仍然存在。rs662 AA 基因型携带者较 GG 基因型携带者氟骨症风险降低 62% ( $OR = 0.38, 95\%CI: 0.15 \sim 0.95$ ); GG+AG 携带者患氟骨症风险是 AA 携带者的 2.49 倍 ( $OR = 2.49, 95\%CI: 1.04 \sim 6.01$ ); AG 型携带者患氟骨症风险是 AA 携带者的 2.59 倍 ( $OR = 2.59, 95\%CI: 1.05 \sim 6.40$ )。分层分析发现 rs662 位点单核苷酸多态性与民族和尿氟水平存在交互作用 ( $P < 0.05$ )。**结论** PON1 rs662 单核苷酸多态性与氟骨症有关,且民族和氟暴露水平修饰该基因多态性与氟骨症的关联。

**[关键词]** 氟骨症;对氧磷酶 1;基因多态性;病例对照研究**[中图分类号]** R599.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)21-2781-05

## Association between paraoxonase 1 rs662 single nucleotide polymorphism and skeletal fluorosis: a case control study\*

LIU Jun<sup>1,2</sup>, TAO Na<sup>3</sup>, LUO Mingjiang<sup>4</sup>, ZHAO Xun<sup>5</sup>, YANG Sheng<sup>1</sup>, ZHANG Yuanmei<sup>1</sup>, WANG Keyue<sup>1△</sup>

(1. Preventive Medicine Experiment Teaching Center, Zunyi Medical University, Zunyi,

Guizhou 563006, China; 2. Guizhou Provincial Experimental Teaching Demonstration Center for

Preventive Medicine, Zunyi, Guizhou 563006, China; 3. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563006, China; 4. Department of Infection, Zunyi Municipal

Fourth People's Hospital, Zunyi, Guizhou 563006, China; 5. Department of Chronic Disease Prevention and Treatment, Zhijin County Center for Disease Control and Prevention, Zhijin, Guizhou 552100, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate whether the association between paraoxonase 1 (PON1) rs662 single nucleotide polymorphism with skeletal fluorosis existing. **Methods** One hundred and ninety-five cases of fluorosis were recruited from Zhijin County of Bijie City of Guizhou Province as the case group, and 195 cases without bone-and teeth related diseases were recruited from this area as the control group. The information of subjects was collected by questionnaire and the PON1 rs662 locus single nucleotide polymorphism conducted the sequencing analysis by using the TaqMan method. **Results** The rs662 locus genotype frequency distribution had statistical difference between the case group and control group ( $P < 0.05$ ). The univariate analysis found that the co-dominant patterns, dominant patterns and cumulative patterns of PON1 rs662 were associated with skeletal fluorosis and this association still existed after multi-factor correction. The risk of skeletal fluorosis in the subjects carrying rs662 AA genotype was decreased by 62% compared with the subjects carrying rs662 GG genotype ( $OR = 0.39, 95\%CI: 0.15 - 0.95$ ); the risk of skeletal fluorosis in the subjects with rs662 GG+AG was 2.49 folds of that in the subjects with AA genotype ( $OR = 2.49, 95\%CI: 1.04 - 6.01$ ); the risk of skeletal fluorosis in the subjects with AG genotype was 2.59 folds of that in the subjects with AA genotype ( $95\%CI: 1.05 - 6.40$ ). The stratification analysis found that rs662 locus single nucleotide polymorphism had the interaction effect with nationality and urinary fluorine level ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The rs662 single nucleotide polymorphism is associated with skeletal fluorosis, moreover the nationality and fluorine exposure level modify the association between this gene polymorphism with skeletal fluorosis.

**[Key words]** skeletal fluorosis; paraoxonase 1; gene polymorphism; case-control study

地方性氟中毒是人体长期在特定地理环境中摄入了过量的氟而造成的全身慢性蓄积性中毒,主要表现为氟斑牙和氟骨症,其中氟骨症是致残、致瘫、降低劳动能力的主要病变。曾报道贵州省地方性氟中毒区人口大概 1 900 万人,氟骨症患者约 65 万人<sup>[1]</sup>。如此严重的地方病对病区居民的身体健康和经济发展带来重大影响<sup>[2]</sup>。既往研究发现氟暴露地区不是所有人均会患氟骨症,氟骨症的发生可能与遗传易感性存在密切关系<sup>[3-4]</sup>。研究证实,氧化应激和内质网应激都有可能为地方性氟中毒中氟骨症的发病机制<sup>[5-6]</sup>。因此,氧化应激相关基因可能与氟骨症易感性之间存在关联。对氧磷酶(Paraoxonase, PON)是一种钙离子依赖性磷酸酯酶,能够阻止脂质过氧化物的生成,在氧化应激中起重要作用<sup>[7]</sup>。PON 基因家族包括 PON1、PON2 和 PON3 等至少 3 个基因,其中 PON1 是对氧磷酶家族研究最多且最知名的成员。PON1 基因位于 7 号染色体长臂 7q21.3-22.11 上,长约 259 kb,包含 8 个内含子和 9 个外显子<sup>[8]</sup>。既往研究发现,PON1 与氧化应激相关疾病,如骨质疏松症、冠状动脉疾病、卒中、糖尿病和代谢综合征等疾病有关<sup>[9-10]</sup>。目前尚少有研究探讨 PON1 基因多态性与氟骨症之间的关系。因此,本次研究旨在通过病例对照研究方法,探讨 PON1 基因 rs662 位点单核苷酸多态性与氟骨症之间的关系,为氟中毒的早期防治提供人群研究资料和理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

在贵州省毕节市织金县招募 195 例氟中毒患者,在上述地区招募 195 例无骨骼和牙齿相关疾病的成年人作为对照组。(1)纳入与排除标准:纳入病例为根据诊断标准确诊的氟骨症患者。氟骨症按《地方性氟骨症临床分度标准》(GB16396-1996),结合流行病学和临床表现症状,由氟骨症专家做出诊断。纳入的所有对象排除各种病理性骨折、高能量(暴力性)骨折及其他暴力所致骨折。且排除肿瘤、卒中、肝硬化等重要疾病及认知或精神异常。(2)对照纳入标准:所有对象要求在招募地居住时间在 10 年或以上,年龄大于 20 岁。本研究获遵义医学院伦理委员会伦理同意书,所有研究对象于调查前均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 现场调查

问卷调查由经过统一培训的调查员面对面询问完成,调查内容由 4 部分构成,一般人口学资料包括年龄、性别、民族、婚姻状况、文化程度和经济收入等;生活方式如吸烟、饮酒、饮茶和锻炼;氟中毒相关情况调查包括炉灶是否改良、燃料类型、是否炉火烧烤食物及食用前是否淘洗等;膳食调查包括主食、蔬菜水果、肉类等。

#### 1.2.2 基因组分型

调查当天采用乙二胺四乙酸抗凝管采集研究对象的外周静脉血 5 mL, -70 °C 保存备用。采用天根全血基因组 DNA 提取试剂盒提取 DNA。基因分型用高通量 TaqMan-MGB RT-PCT

技术进行检测。基因分型使用 Roche LightCycler480 Software 实时荧光定量 PCR 仪(罗氏,瑞士)。PCR 反应体系为 6  $\mu$ L:2 $\times$ TaqMan 通用 PCR 混合物 0.25  $\mu$ L,20 $\times$ 单核苷酸多态性(SNP)基因分型混合物 0.25  $\mu$ L,ddH<sub>2</sub>O 4.5  $\mu$ L,DNA 1  $\mu$ L。PCR 反应条件为 95 °C 4 min;95 °C 7 s,60 °C 40 s,40 个循环。每个 96 孔板设置 2 个空白对照。用 Roche LightCycler480 Software 进行基因分型。

#### 1.2.3 尿氟检测

现场调查时从每个对象留取 10 mL 尿液存于 -70 °C 保存备用。采用离子选择电极来测尿氟含量,仪器 HQ40d Portable Meter (Hach, USA),吸取 1 mL 尿液与 24 mL 去离子水混合,加入氟化物调节缓冲粉,然后用测得的值通过相应的比例算出每名参与者尿氟水平,根据 WS/T 256-2005 标准,正常尿氟值浓度低于 1.6 mg/L。

#### 1.2.4 质量控制

数据采用 Epidata3.0 软件进行双人录入并核对,膳食问卷采用食物模型辅助调查,研究对象的诊断采用统一标准由同一人完成。两人分别采用盲法判断基因型,随机抽取 5% 的实验样品进行重复分型,结果一致率为 100%,对无法自动分型的样品,进行重复检测,剔除重复检测仍无法分型的样品。

### 1.3 统计学处理

数据分析采用 SPSS18.0 软件进行分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,正态分布采用 *t* 检验比较病例组和对照组之间差异;分类变量资料采用百分比表示,分类资料及 Hardy-Weinberg 平衡检验采用  $\chi^2$  检验比较组间差异,等级资料和非正态分布资料采用秩和检验。采用单因素及多因素非条件 Logistic 回归分析 PON1 rs662 位点不同遗传模型(共显性、超显性、显性、隐性和累加模式)与氟骨症之间的关联性,以非条件 Logistic 回归模型计算比值比(OR)值及 95% 可信区间(95%CI)、基因多态性与环境因素交互作用。多因素校正年龄、性别、民族、婚姻状况、文化程度、吸烟、饮酒、饮茶、改良炉灶、使用燃料种类、烘烤粮食、尿氟及钙摄入水平等。以上所有统计检验均为双侧检验,检验水准为  $\alpha = 0.05$ 。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

本次研究共收集氟骨症 195 例,对照组 195 例。病例组平均年龄为(49.86 $\pm$ 12.67)岁,女性占 48.20%;对照组平均年龄(46.68 $\pm$ 14.35)岁,女性占 58.97%,两组年龄和性别差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。病例组 rs662 位点基因型 GG、GA 和 AA 分布频率分别为 48.21%、46.15%、5.64%,而对照组的频率分布分别是 44.10%、42.56%、13.34%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。经检验,rs662 位点基因型频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律( $\chi^2 = 0.695$ ,  $P = 0.405$ )。此外,病例组与对照组之间在尿氟水平、民族、婚姻、文化程度、炉灶改良、烘烤粮食、使用燃料类型方面差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 rs662 位点不同遗传模式与氟骨症的关系

将

rs662 位点基因型分成 5 种不同的遗传模式,单因素分析发现,共显性模式、显性模式和累加模式与氟骨症有关,校正年龄、性别、民族、婚姻状况、文化程度、吸烟、饮酒、饮茶、改良炉灶、使用燃料种类、烘烤粮食、尿氟及钙摄入水平后,这种关联仍然存在。rs662 AA 基因型携带者较 GG 基因型携带者氟骨症风险降低 62% ( $OR=0.38, 95\%CI:0.15\sim0.95$ ); GG+AG 携带者患氟骨症风险是 AA 携带者的 2.49 倍 ( $OR=2.49, 95\%CI:1.04\sim6.01$ ); AG 型携带者患氟骨症风险是 AA 携带者的 2.59 倍 ( $OR=2.59, 95\%CI:1.05\sim6.40$ )。见表 2。

表 1 研究对象基本特征

因素	对照组	病例组	$t/\chi^2$	P
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	46.68±14.35	49.86±12.67	2.318	0.021
尿氟( $\bar{x}\pm s$ ,mg/L)	1.38±1.24	1.93±1.02	3.521	<0.001
钙( $\bar{x}\pm s$ ,mg/d)	556.96±313.43	508.42±285.90	1.660	0.090
女性[n(%)]	115(58.97)	94(48.20)	4.550	0.033
吸烟[n(%)]	69(35.38)	86(44.10)	3.850	0.050
饮酒[n(%)]	55(28.21)	57(29.23)	0.083	0.773
饮茶[n(%)]	73(37.44)	70(35.90)	0.057	0.812
是否炉灶改良[n(%)]	171(87.69)	143(73.33)	12.810	<0.001
食用前淘洗[n(%)]	184(94.36)	181(92.82)	2.310	0.128
烘烤粮食[n(%)]	85(43.59)	114(58.46)	8.630	0.003

续表 1 研究对象基本特征

因素	对照组	病例组	$t/\chi^2$	P
Rss662[n(%)]			6.72	0.035
GG	86(44.10)	94(48.21)		
AG	83(42.56)	90(46.15)		
AA	26(13.34)	11(5.64)		
燃料类型[n(%)]			8.15	0.043
原煤	110(56.41)	107(54.87)		
煤拌泥	34(17.44)	53(27.18)		
电	37(18.97)	29(14.87)		
其他[n(%)]	14(7.18)	6(3.08)		
民族			21.28	<0.001
汉族	100(51.28)	103(52.82)		
苗族	13(6.67)	35(17.95)		
布依族	50(25.64)	50(14.00)		
其他	32(16.41)	43(22.05)		
婚姻状况[n(%)]			10.66	0.005
已婚	164(84.10)	161(82.56)		
丧偶	16(8.21)	30(15.38)		
未婚	15(7.69)	4(2.05)		
文化程度[n(%)]			54.23	<0.001
文盲	66(33.85)	123(63.08)		
小学	65(33.33)	56(28.72)		
初中	42(21.54)	12(6.15)		
高中以上	22(11.28)	1(0.51)		

表 2 rs662 位点单核苷酸多态性在病例组与对照组分布情况及风险估计

基因型	对照组[n(%)]	病例组[n(%)]	OR(95%CI) <sup>a</sup>	OR(95%CI) <sup>b</sup>
共显性模式				
GG	86(44.10)	94(48.21)	1.00	1.00
AG	83(42.56)	90(46.15)	0.99(0.65~1.51)	0.93(0.57~1.49)
AA	26(13.33)	11(5.64)	0.39(0.18~0.83)	0.38(0.15~0.95)
超显性模式				
AG	83(42.56)	90(46.15)	1.00	1.00
GG+AA	112(57.44)	105(53.85)	0.86(0.58~1.29)	0.38(0.15~0.95)
显性模式				
AA	26(11.00)	9(4.62)	1.00	1.00
GG+AG	169(184.00)	186(95.38)	2.57(1.23~5.37)	2.49(1.04~6.01)
隐性模式				
GG	86(44.10)	134(68.72)	1.00	1.00
AG+AA	109(55.90)	61(31.28)	0.93(0.61~1.43)	0.81(0.51~1.28)
累加模式				
AA	26(13.33)	11(5.64)	1.00	1.00
AG	83(42.56)	90(46.15)	2.58(1.20~5.54)	2.59(1.05~6.40)

<sup>a</sup>:未校正 OR;<sup>b</sup>:校正年龄、性别、民族、婚姻状况、文化程度、吸烟、饮酒、饮茶、改良炉灶、使用燃料种类、烘烤粮食、尿氟及钙摄入水平

表 3 rs662 位点单核苷酸多态性与性别、民族、尿氟及钙摄入水平的关系(n)

基因型	性别		民族		尿氟水平		膳食钙摄入水平	
	女	男	汉族	少数民族	正常	高	<中位数	≥中位数
GG	94	86	94	86	83	59	94	86
AG	96	77	93	80	85	53	96	77
AA	19	18	28	9	26	4	18	19
$\chi^2$	0.461		7.06		8.53		0.73	
P	0.794		0.024		0.014		0.619	

膳食钙摄入水平中位数:475 mg/d

2.3 rs662 位点单核苷酸多态性与性别、民族、尿氟

及钙摄入水平的关系 rs662 位点基因型频率在汉族、少数民族之间分布不同,存在民族差异,汉族 AA 型比例明显高于少数民族 ( $P<0.05$ );此外正常尿氟水平与高尿氟水平之间基因型分布存在明显差异 ( $P<0.05$ )。而基因型频率分布不存在性别差异 ( $P>0.05$ ),不同基因型的膳食钙摄入水平无明显不同 ( $P>0.05$ )。见表 3。

2.4 rs662 位点单核苷酸多态性与性别、民族、尿氟及钙摄入水平交互作用 将性别、民族、尿氟和钙摄入水平进行分层分析,多因素 Logistic 回归显示正常尿氟水平时 AG+AA 基因携带者对氟骨症具有保护

表 4 rs662 位点单核苷酸多态性与性别、民族、尿氟及钙摄入水平交互作用分析

因素	对照组[n(%)]	病例组[n(%)]	OR(95%CI) <sup>a</sup>	OR(95%CI) <sup>b</sup>	P-交互作用
性别					0.703
女性					
GG	51(44.3)	43(45.7)	1.00	1.00	
AG+AA	64(55.7)	51(54.3)	0.94(0.55~1.63)	0.87(0.46~1.65)	
男性					
GG	35(43.8)	51(47.5)	1.00	1.00	
AG+AA	45(56.3)	50(52.5)	0.76(0.42~1.37)	0.68(0.34~1.35)	
尿氟					
正常					0.041
GG	48(40.3)	35(46.7)	1.00	1.00	
AG+AA	71(59.7)	40(53.3)	0.77(0.43~1.38)	0.46(0.22~0.97)	
高尿氟					
GG	18(50.0)	41(51.3)	1.00	1.00A	
G+AA	18(50.0)	39(48.8)	0.95(0.43~2.09)	1.51(0.60~3.85)	
民族					0.017
汉族					
GG	36(36.0)	58(50.4)	1.00	1.00	
AG+AA	64(64.0)	57(49.6)	0.55(0.32~0.95)	0.35(0.16~0.79)	
少数民族					
GG	50(52.6)	36(45.0)	1.00	1.00	
AG+AA	45(47.4)	44(55.0)	1.36(0.74~2.47)	1.51(0.64~3.58)	
钙<中位数(475 mg/d)					0.718
GG	44(44.9)	50(45.5)	1.00	1.00	
AG+AA	54(55.1)	60(54.5)	0.98(0.57~1.69)	0.90(0.49~1.66)	
钙≥中位数(475 mg/d)					
GG	42(44.3)	44(51.8)	1.00	1.00	
AG+AA	55(56.7)	41(48.2)	0.71(0.40~1.27)	0.78(0.40~1.51)	

<sup>a</sup>:未校正 OR;<sup>b</sup>:校正年龄、性别、民族、婚姻状况、文化程度、吸烟、饮酒、饮茶、改良炉灶、使用燃料种类、烘烤粮食、尿氟及钙摄入水平

作用,而较高尿氟水平则没有,rs662 位点基因多态性与尿氟存在交互作用( $P<0.05$ );此外发现汉族人群 AG+AA 基因携带者对氟骨症具有保护作用,而少数民族没有,rs662 位点基因多态性与民族存在交互作用( $P<0.05$ )。未发现 rs662 位点单核苷酸多态性与性别和民族水平存在交互作用( $P>0.05$ )。见表 4。

### 3 讨论

氟骨症是异常大量的氟化物积聚骨组织中的一种慢性代谢性骨病,以成骨活跃和骨转换加速为病理基础,包括骨硬化、骨软化、骨质疏松、骨周软组织骨化,以及软骨和关节退行性改变<sup>[11-12]</sup>。氧化应激被认为是氟骨症发生的重要机制<sup>[5-6]</sup>。有研究证实氧化应激相关基因多态性与氟中毒发生有关,如髓过氧化物酶基因<sup>[13]</sup>。PON1 通过水解脂质过氧化物来减缓脂质过氧化,而且可降低氧自由基的积累,特别是脂质氢过氧化物<sup>[14]</sup>。但 PON1 基因多态性与氟中毒关系的研究还少见报道。本研究发现,共显性模式 AA 型携带者患氟骨症风险较 GG 型携带者显著降低,而 GG+AG 及 AG 携带者患氟骨症风险明显高于 AA 基因型携带者,提示 PON1 rs662 基因多态性与氟骨症的风险相关。此前多项研究表明 PON1 基因多态性与骨健康有关。YAMADA 等<sup>[7]</sup>发现,PON1 rs662 单核苷酸多态性与日本老年女性骨密度有关,从而具有更高的骨质疏松风险。此外有研究也证实,PON1 基因多态性与骨质疏松存在关联<sup>[14-15]</sup>。越来越多的

证据表明,脂质氧化和骨骼生物学之间存在生化关系,增加的脂质氧化引起氧化应激并减少 Wnt 信号,从而减少成骨细胞的分化和存活,通过 cAMP 介导的途径诱导破骨细胞分化<sup>[16]</sup>。MACKINNON 等<sup>[17]</sup>发现 PON1 基因多态性与多个骨转换标志物有关,PON1 可催化分解过氧化物,减少脂质过氧化产物的积累,降低氧化应激对骨形成的影响。虽然 PON1 可以通过参与脂质氧化来影响骨代谢,但确切的机制还需要进一步研究证实。

本研究发现,rs662 基因频率在汉族与少数民族分布之间存在差异,且民族差异修饰 rs662 单核苷酸多态性与氟骨症之间的关联。杜静静<sup>[18]</sup>研究表明 rs662 基因型频率在汉族和维吾尔族的分布存在明显差异。也有研究发现 PON1 基因多态性与日本人骨密度存在关联<sup>[7]</sup>,而未在韩国人群发现此关联<sup>[14]</sup>。有关该基因多态性与卒中风险的 meta 分析也证实该基因多态性存在种族差异,亚洲人 GG+AG 携带者缺血性卒中风险显著增加,而高加索人则无影响<sup>[19]</sup>,在与糖尿病的关联中也有类似发现,本研究结果与此相似。此外,本研究发现,rs662 基因型在尿氟是否正常的患者间分布存在明显差异,进一步分层分析也发现该基因多态性与尿氟存在交互作用,提示基因与环境存在交互影响。高尿氟水平反映氟暴露水平较高,可能在高氟环境暴露下,PON1 的氧化应激调节作用已失控,导致其失去保护作用,但需要进一步研究证明。

综上所述,PON1 rs662 位点单核苷酸多态性与氟骨症发生有关,且民族和氟暴露水平修饰该基因多态性与氟骨症的关联。这在一定程度上,为探索氟中毒个体化预防提供了理论依据和参考。由于本研究没有测定 PON1 活性,尚不确定 PON1 活性是否受多态性影响。本研究样本量相对较小,rs662 位点单核苷酸多态性与氟骨症的关系还需要进一步扩大样本量进行研究验证,rs662 位点单核苷酸多态性在氟骨症机制中的具体作用还需进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] 李达圣,安冬,何平. 贵州省燃煤型地方性氟中毒流行现状调查分析[J]. 中国地方病学杂志,2005,24(6):651-654.
  - [2] 孙殿军. 中国地方病病情、防治与对策[J]. 中华预防医学杂志,2008,42(9):624-627.
  - [3] YANG D,LIU Y,CHU Y R, et al. Association between vitamin D receptor gene FokI polymorphism and skeletal fluorosis of the brick-tea type fluorosis:a cross sectional, case control study[J]. BMJ Open,2016,6(11):e011980.
  - [4] PRAMANIK S,SAHA D. The genetic influence in fluorosis [J]. Environ Toxicol Pharmacol,2017(56):157-162.
  - [5] SUZUKI M,BANDOSKI C,BARTLETT J D. Fluoride induces oxidative damage and SIRT1/autophagy through ROS-mediated JNK signaling[J]. Free Radic Biol Med, 2015(89):369-378.
  - [6] 官志忠. 氧化应激在地方性氟中毒分子发病机制中的作用[J]. 中华地方病学杂志,2016,35(2):79-82.
  - [7] YAMADA Y,ANDO F,NIINO N, et al. Association of polymorphisms of paraoxonase 1 and 2 genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese[J]. J Hum Genet,2003,48(9):469-475.
  - [8] MACKNESS M,MACKNESS B. Paraoxonase 1 and atherosclerosis:is the gene or the protein more important? [J]. Free Radic Biol Med,2004,37(9):1317-1323.
  - [9] TAJBAKHSI A,REZAEI M,RIVANDI M, et al. Paraoxonase 1 (PON1) and stroke; the dilemma of genetic variation[J]. Clin Biochem,2017(17):30010-30013.
  - [10] 王晓刚. 对氧磷酶 1 基因多态性与疾病遗传易感性的研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(3):369-371.
  - [11] 李薛燕,黄文丽. 氟中毒致机体损伤及其机制[J]. 国外医学:医学地理分册,2015,36(3):186-189.
  - [12] 孙殿军,高彦辉. 从骨转换角度探讨氟骨症发生的分子机制[J]. 中国地方病学杂志,2008,27(3):239-241.
  - [13] ZHANG T,SHAN K R,TU X I, et al. Myeloperoxidase activity and its corresponding mRNA expression as well as gene polymorphism in the population living in the coal-burning endemic fluorosis area in Guizhou of China[J]. Biol Trace Elem Res,2013,152(3):379-386.
  - [14] KIM B J,KIM S Y,CHO Y S, et al. Association of paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms with osteoporotic fracture risk in postmenopausal Korean women[J]. Exp Mol Med,2011,43(2):71-81.
  - [15] TOPTAS B,KURT O,AYDOGAN H Y, et al. Investigation of the common paraoxonase 1 variants with paraoxonase activity on bone fragility in Turkish patients[J]. Mol Biol Rep,2013,40(11):6519-6524.
  - [16] ALMEIDA M,AMBROGINI E,HAN L I, et al. Increased lipid oxidation causes oxidative stress, increased peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression, and diminished pro-osteogenic Wnt signaling in the skeleton[J]. J Biol Chem,2009,284(40):27438-27448.
  - [17] MACKINNON E S,EL-SOHEMY A,RAO A V, et al. Paraoxonase 1 polymorphisms 172T→A and 584A→G modify the association between serum concentrations of the antioxidant lycopene and bone turnover markers and oxidative stress parameters in women 25-70 years of age [J]. J Nutrigenet Nutrigenomics,2010,3(1):1-8.
  - [18] 杜静静. 对氧磷酶基因多态性与新疆维吾尔族、汉族缺血性脑卒中、冠心病相关研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2013.
  - [19] DAHABREH I J,KITSIOS G D,KENT D M, et al. Paraoxonase 1 polymorphisms and ischemic stroke risk: A systematic review and meta-analysis [J]. Genet Med, 2010,12(10):606-615.
- (收稿日期:2017-12-18 修回日期:2018-03-15)
- 
- (上接第 2780 页)
- [8] SHAO Y,ZOU L L,ZHOU Q H, et al. Fast-track surgery for gastroenteric neoplasms;a meta-analysis[J]. Tumori,2014,100(5):e197-e203.
  - [9] 宋伟,邹书兵. 加速康复外科在肝脏手术围术期应用的 Meta 分析[J]. 中国普通外科杂志,2016,25(1):115-125.
  - [10] VLUG M S,BARTELS S A,WIND J, et al. Which fast track elements predict early recovery after colon cancer surgery? [J]. Colorectal Dis,2012,14(8):1001-1008.
  - [11] KIYOHARA L Y,KAYANO L K,OLIVEIRA L M, et al. Surgery information reduces anxiety in the pre-operative period[J]. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo,2004, 59(2):51-56.
  - [12] MIRALPEIX E,NICK A M,MEYER L A, et al. A call for new standard of care in perioperative gynecologic oncology practice:Impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) programs[J]. Gynecol Oncol,2016,141(2):371-378.
  - [13] UÑA OREJON R,HUERCIO MARTINEZ I,MATEO TORRES E, et al. Impact of a goal directed therapy in the implementation of an ERAS (enhanced recovery after surgery) protocol in laparoscopic radical cystectomy[J]. Arch Esp Urol,2017,70(8):707-714.
  - [14] 余继海,荚卫东,马金良,等. 加速康复外科治疗手术切除肝癌患者的价值探讨[J]. 实用肝脏病杂志,2010,13(5):357-358,365.
  - [15] 舒科平. 加速康复外科理念在肝胆结石手术治疗的临床应用[J]. 中国普通外科杂志,2017,26(6):811-814.
- (收稿日期:2017-10-18 修回日期:2018-01-21)