

# 子痫前期患者 PAF-AH 基因 Ala379Val 位点多态性的研究\*

苏兰鸿<sup>1</sup>, 刘兴会<sup>2</sup>, 何国琳<sup>2</sup>, 高倩<sup>2</sup>, 白怀<sup>1</sup>, 范平<sup>1△</sup>

1. 四川大学华西第二医院 遗传代谢性疾病及围生医学实验室 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室(成都 610041);  
2. 四川大学华西第二医院 妇产科(成都 610041)

**【摘要】** 目的 研究血小板活化因子乙酰水解酶基因(PAF-AH)Ala379Val 位点多态性是否与子痫前期(PE)发病有关。方法 应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术对成都地区 210 例 PE 患者和 382 例正常孕妇的 PAF-AH 基因 Ala379Val 位点多态性进行分析;以血小板活化因子(PAF)为底物,<sup>3</sup>H-PAF 为示踪剂,采用三氯乙酸沉淀法测定血浆 PAF-AH、高密度脂蛋白(HDL)结合 PAF-AH(H-PAF-AH)和低密度脂蛋白(LDL)结合 PAF-AH(L-PAF-AH)活性。结果 PAF-AH 基因 Ala379Val 位点 AA、AV、VV 基因型和 A、V 等位基因频率在 PE 患者和正常孕妇组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。然而,与携带 AA 基因型的 PE 患者比较,携带 V 等位基因的 PE 患者有更高的体质指数(BMI)、L-PAF-AH/H-PAF-AH 活性比值( $P<0.05$ ),更低的 H-PAF-AH 活性( $P<0.05$ )。结论 未发现 PAF-AH 基因 Ala379Val 位点多态性与成都地区 PE 发病存在关联性,但该位点 V 等位基因变异可能与 PE 孕妇 BMI 增加、血浆 PAF-AH 活性在脂蛋白中的分布异常有关。

**【关键词】** 血小板活化因子乙酰水解酶 基因多态性 子痫前期 氧化应激 炎症

**The Ala379Val Polymorphism of Platelet-activating Factor Acetylhydrolase Gene in Chinese Patients with Pre-eclampsia**  
SU Lan-hong<sup>1</sup>, LIU Xing-hui<sup>2</sup>, HE Guo-lin<sup>2</sup>, GAO Qian<sup>2</sup>, BAI Huai<sup>1</sup>, FAN Ping<sup>2△</sup>. 1. Laboratory of Genetic Disease and Perinatal Medicine, Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children of Ministry of Education, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 61004, China

△ Corresponding author, E-mail: fanping15@scu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To investigate the relationship between the Ala379Val polymorphism of the platelet-activating factor acetylhydrolase gene (PAF-AH) and pre-eclampsia (PE) in Chinese pregnant women. **Methods** A total of 592 subjects (210 patients with PE and 382 healthy pregnant women) in Chengdu area were included in this study. The Ala379Val polymorphism of the PAF-AH gene was determined by PCR amplification and restriction analysis. Plasma PAF-AH and high-density lipoprotein-associated PAF-AH (H-PAF-AH) activities were measured by the trichloroacetic acid precipitation method using PAF as substrate and (<sup>3</sup>H-acetyl) PAF as tracer. Low-density lipoprotein-associated PAF-AH (L-PAF-AH) activity was obtained by subtracting H-PAF-AH activity from plasma PAF-AH activity. **Results** The frequencies of the A and V alleles at Ala379Val site were 0.890 and 0.110 in the patient group, and 0.865 and 0.135 in control group, respectively. No significant differences in the frequencies of the genotypes and alleles were observed between the two groups ( $P>0.05$ ). However, the body mass index (BMI) and the ratio of L-PAF-AH to H-PAF-AH activities were significantly higher, and H-PAF-AH activity was significantly lower, in patients with V alleles (AV + VV genotypes) compared to patients with AA homozygotes ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The Ala379Val polymorphism of the PAF-AH gene was not associated with PE, but the V allele variation at this site might be associated with the increased BMI and the abnormal distribution of plasma PAF-AH activities in lipoproteins in patients with PE.

**【Key words】** Platelet-activating factor acetylhydrolase Gene polymorphism Pre-eclampsia Oxidative stress Inflammation

子痫前期(pre-eclampsia, PE)是严重威胁母婴健康的妊娠并发症,以妊娠 20 周后高血压、蛋白尿、水肿为特征,伴有全身多器官损害,是目前导致孕产妇和围生儿死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。PE 的具体发病原因尚

不清楚,多数学者认为 PE 的发生是遗传因素与环境因素相互作用的结果<sup>[1, 2]</sup>。

血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)是一种生物活性磷脂,有强烈致炎症活性<sup>[3]</sup>。PAF 类氧化磷脂是一类磷脂氧化产物,具有 PAF 样生物活性<sup>[4]</sup>。血浆 PAF 乙酰水解酶(PAF-acetylhydrolase, PAF-AH)又名脂蛋白磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2),主要由巨噬

\* 教育部回国人员启动基金(No. 20071108-18-3)和华西第二医院科研启动基金资助

△ 通讯作者, E-mail: fanping15@scu.edu.cn

细胞和其它造血细胞产生分泌,在血循环中大部分与低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)结合(L-PAF-AH),少部分(<20%)与高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)结合(H-PAF-AH)。PAF-AH 能够水解 PAF 和 PAF 类氧化磷脂使它们失去生物学活性<sup>[5]</sup>。

PAF-AH 基因存在多个变异位点,这些变异可能不同程度影响 PAF-AH 的酶活性和功能。PAF-AH 基因 Ala379Val 位点多态性已被报道轻度影响酶活性,与心血管疾病等的发生相关联<sup>[6]</sup>。基于 PE 与心血管疾病可能存在相似的遗传危险因素<sup>[2]</sup>,我们设想 PAF-AH 基因变异与 PE 发生可能存在一定的关联性,但迄今尚未见 PAF-AH 基因 Ala379Val 多态性与 PE 关系的报道。本研究的目的是探讨 PAF-AH 基因 Ala379Val 多态性是否与我国西南地区人群 PE 的发生存在关联性以及该基因多态性与 PAF-AH 活性的关系,为 PE 发病机制的阐明提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究包括 PE 患者 210 例,正常孕妇 382 例。PE 的诊断基于谢幸、苟文丽主编《妇产科学》第八版(人民卫生出版社)中 PE 诊断标准<sup>[7]</sup>。以上两组研究对象均为 1998~2013 年在四川大学华西第二医院产科、成都市锦江区产科医院分娩的正常孕妇及 PE 孕妇。所有的研究对象既往无心、肝、肾、甲状腺、糖尿病等病史,均为汉族,无血缘关系,无其它妊娠并发症(如妊娠糖尿病、妊娠期肝内胆汁淤积症、慢性高血压等)。本研究方案经四川大学华西第二医院医学伦理委员会批准,研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料和标本收集** 临床资料包括年龄、收缩血压(systolic blood pressure,SBP)、舒张血压(diastolic blood pressure,DBP)、体质量指数(body mass index,BMI)、采样孕周(gestation at sampling)、分娩孕周(gestational age)和新生儿体质量(neonatal birth body mass)。

研究对象采取空腹 12 h 静脉血,分离血清和血浆,储存于-80℃,用于代谢指标及 PAF-AH 活性测定,由于 2006 年以前收集的标本没有保留血浆或血清样品,因此只有 2006 年之后收集的血样品(160 例正常孕妇和 121 例 PE 患者)测定了代谢指标和 PAF-AH 活性。所有研究对象(210 例 PE 患者,382 例正常孕妇)的血细胞都进行了 DNA 抽提,

DNA 样本储存于-20℃,用于基因型分析。

**1.2.2 代谢指标与 PAF-AH 活性的测定** 用全自动生化分析仪(型号 7600-010,Hitachi),采用酶法试剂盒测定血清总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、HDL 胆固醇(HDL-cholesterol,HDL-C)、LDL 胆固醇(LDL-cholesterol,LDL-C)水平。非 HDL 胆固醇(non-HDL cholesterol,non-HDL-C)=TC-HDL-C。动脉硬化指数(atherogenic index,AI)=non-HDL-C/HDL-C<sup>[8]</sup>。用磷钨酸-镁试剂沉淀含载脂蛋白 B 和载脂蛋白 E 的脂蛋白,分离得到 HDL 上清,以 PAF 为底物,<sup>3</sup>H-PAF 为示踪剂,采用三氯乙酸沉淀法测定血浆 PAF-AH 和 H-PAF-AH 活性<sup>[9]</sup>。一个单位的 PAF-AH 活性被定义为 37℃条件下每分钟每毫升未稀释血浆催化产生 1 nmol/L 的产物乙酸,即用 nmol/(mL·min)表示。L-PAF-AH 活性=血浆 PAF-AH 活性-H-PAF-AH 活性。

**1.2.3 PAF-AH 基因 Ala379Val 基因型的检测** 按本室已建立的常规方法抽提血基因组 DNA<sup>[9]</sup>, -20℃保存备用。PAF-AH 基因的 PCR 扩增: PAF-AH 基因 Ala379Val 引物序列参照文献<sup>[10]</sup>,其中上游引物:5'-GGGAGACATAGATTCAA CTG-3',下游引物:5'-GGTCATGAAAAAAT AGTTT-3',由上海基康生物有限公司合成。PCR 反应混合物含 0.625 U TaqDNA 聚合酶(Fermentas),2.0 μL(20~80 ng)模板 DNA,0.2 μmol/L 上、下游引物,200 μmol/L dNTP,2 mmol/L MgCl<sub>2</sub>,总体积 25 μL。反应条件:95℃预变性 3 min;共进行 35 个循环(95℃变性 40 s,53℃退火 40 s,72℃延伸 40 s);最后 72℃延伸 7 min。PCR 产物的特异性经 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳鉴定。扩增产物的酶切鉴定:4 μL PCR 产物,在 37℃条件下,经 12 U PstI(Fermentas)酶切 3~16 h,通过 35 g/L 琼脂糖凝胶电泳,确定基因型。

**1.2.4 统计学方法** 实验结果表示为  $\bar{x} \pm s$ ,两组间临床资料的比较采用独立样本 *t* 检验或非参数分析(Mann-Whitney *U* test),由于 PE 孕妇组( $n=121$ )比正常孕妇组( $n=160$ )有更小的采样孕周[(35.31±4.17)周 vs. (38.33±2.02)周, $P<0.001$ ],而 PAF-AH 活性可能随孕龄长短而有所波动<sup>[8]</sup>,因此,我们采用协方差分析对调整了采样孕周(以采样孕周为协变量)的两组间血脂和 PAF-AH 活性进行了比较。PE 患者与正常孕妇组间基因型及等位基因频率差异采用卡方检验。 $P<0.05$  为差

异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PE 患者与正常孕妇的临床特征

由表 1 可见,PE 患者 BMI、SBP 和 DBP 高于正常孕妇组( $P < 0.001$ ),采样孕周、分娩孕周和新生儿体质量则低于正常孕妇组( $P < 0.001$ ),但两组间孕妇年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 PE 患者与正常孕妇的血脂水平及血浆 PAF-AH 活性和分布

从表 2 可见,在调整采样孕周后,与正常孕妇组比较,PE 孕妇组 TG 和 non-HDL-C 水平、AI、TG/HDL-C 比值、H-PAF-AH 活性升高( $P^* < 0.05$ ),HDL-C 水平、L-PAF-AH/H-PAF-AH 活性比值降低( $P < 0.05$ );PE 孕妇组和正常孕妇组间血浆 TC、LDL-C、PAF-AH、L-PAF-AH 活性差异无统计学

意义( $P > 0.05$ )。

### 2.3 PAF-AH 基因 Ala379Val 位点的鉴定

如附图所示,PAF-AH 基因 Ala379Val 位点 A 等位基因 PCR 产物(99 bp)含 *Pst* I 酶切位点,因此

表 1 PE 患者与正常孕妇的临床特征

Table 1 Clinical characteristics in mothers with PE and control pregnant women

	Control (n=382)	Pre-eclampsia (n=210)	P
Age (yr.)	28.92±3.86	29.23±5.27	0.454
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.63±2.71	28.45±3.33	<0.001
SBP (mmHg)	113.82±9.96	158.63±21.03	<0.001
DBP (mmHg)	73.23±8.52	102.05±14.59	<0.001
Gestation at sampling (week)	38.45±1.87	35.88±3.80	<0.001
Gestational age (week)	38.68±1.56	36.10±3.63	<0.001
Neonatal birth body mass (g)	3 286.63±417.05	2 658.72±837.10	<0.001

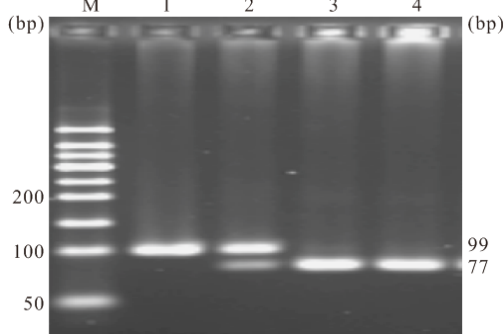
BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure. 1 mmHg=0.133 kPa

表 2 PE 患者与正常孕妇血脂水平和 PAF-AH 活性

Table 2 Serum lipid levels and plasma PAF-AH activities in mothers with PE and control pregnant women

	Controls (n=160)	Pre-eclampsia (n=121)	P	P*
TG (mmol/L)	3.41±1.32	4.11±1.80	0.001	<0.001
TC (mmol/L)	5.98±1.33	5.86±1.53	0.489	0.081
HDL-C (mmol/L)	1.73±0.49	1.34±0.43	<0.001	0.001
LDL-C (mmol/L)	3.02±0.99	2.90±1.04	0.359	0.872
Non-HDL-C (mmol/L)	4.26±1.18	4.52±1.38	0.114	0.002
AI	2.64±1.05	3.68±1.59	<0.001	<0.001
TG/HDL-C	2.14±1.00	3.46±2.20	<0.001	<0.001
Plasma PAF-AH [nmol/(mL·min)]	46.14±14.46	45.53±15.30	0.733	0.439
H-PAF-AH [nmol/(mL·min)]	2.51±1.00	2.84±1.48	0.040	0.008
L-PAF-AH [nmol/(mL·min)]	43.75±13.75	42.69±14.17	0.531	0.644
L-PAF-AH/H-PAF-AH	18.69±5.72	17.23±7.34	0.063	0.029

TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; HDL-C: High density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: Low density lipoprotein-cholesterol; AI: Atherogenic index; PAF-AH: Platelet activating factor-acetylhydrolase; H-PAF-AH: HDL-associated PAF-AH; L-PAF-AH: LDL-associated PAF-AH. \*: All comparisons of parameters were corrected for the differences in the gestation at sampling between the two groups



附图 PAF-AH 基因 Ala379Val 位点多态性酶切电泳图

Fig Electrophoregram of *Pst* I fragments after PAF-AH gene amplification

M: 50 bp DNA marker; 1: VV genotype; 2: AV genotype; 3 and 4: AA genotype

AA 基因型产生 77 bp 和 22 bp 两条带。V 等位基因不含 *Pst* I 酶切位点,因此 VV 基因型只有一条

带(99 bp)。而杂合子 AV 基因型有 3 条带(99 bp、77 bp、22 bp)。因 22 bp 小片段已移动到胶外,故在附图中未能显示。

### 2.4 PAF-AH 基因 Ala379Val 位点基因型和等位基因频率的比较

PE 孕妇组和正常孕妇组 PAF-AH 基因 Ala379Val 位点基因型频率经卡方分析符合 Hardy-Weinberg 定律,提示所选人群基因型频率分布有群体代表性。

PE 孕妇组与正常孕妇组 PAF-AH 基因 Ala379Val 位点 AA、AV、VV 基因型频率分别为: 0.795、0.190、0.014 与 0.759、0.212、0.029, A、V 等位基因频率分别为 0.890、0.110 与 0.865、0.135,两组间基因型和等位基因频率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

表 3 PAF-AH 基因 Ala379Val 位点基因型和等位基因频率分布〔频率(例数)〕

Table 3 The Ala379Val genotype and allele frequencies of the PAF-AH gene in two groups〔frequencies (case)〕

	Control (n=382)	Pre-eclampsia (n=210)	
Genotype			
AA	0.759 (290)	0.795 (167)	$\chi^2=1.743$
AV	0.212 (81)	0.190 (40)	$P=0.418$
VV	0.029 (11)	0.014 (3)	
Allele			
A	0.865 (661)	0.890 (374)	$\chi^2=1.576$
V	0.135 (103)	0.110 (46)	$P=0.209$

表 4 PAF-AH 基因 Ala379Val 位点不同基因型亚组间临床特征、血脂水平和 PAF-AH 活性的比较

Table 4 Clinical characteristics, serum lipid levels and PAF-AH activities according to PAF-AH Ala379Val genotypes in patients with PE and control pregnant women

	Control group		Pre-eclampsia group	
	AA (n=129)	AA+VV (n=31)	AA (n=100)	AV+VV (n=21)
Clinical characteristics				
Age (yr.)	30.02±4.62	29.84±3.79	30.10±5.80	28.87±4.68
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.75±2.61	27.60±3.25	28.27±2.96	29.91±3.61*
SBP (mmHg)	113.99±10.35	112.11±10.33	160.12±21.00	163.45±21.46
DBP (mmHg)	71.80±9.03	71.27±7.56	101.89±14.25	104.82±14.59
Gestation at sampling (week)	38.23±2.19	38.74±1.10	35.11±4.26	36.20±3.65
Gestational age (week)	38.75±1.79	38.97±0.94	35.47±4.07	36.42±3.51
Neonatal birth body mass (g)	3 275.13±427.01	3 327.22±382.68	2 580.45±894.97	2 558.53±890.84
Serum lipid levels and PAF-AH activities				
TG (mmol/L)	3.44±1.29	3.29±1.43	4.13±1.83	3.99±1.70
TC (mmol/L)	6.02±1.26	5.80±1.64	5.86±1.55	5.87±1.46
HDL-C (mmol/L)	1.76±0.47	1.58±0.53	1.34±0.44	1.37±0.39
LDL-C (mmol/L)	3.03±0.97	2.95±1.08	2.89±1.04	2.97±1.07
Non-HDL-C (mmol/L)	4.27±1.13	4.25±1.43	4.52±1.39	4.50±1.37
AI	2.59±0.99	2.89±1.23	3.71±1.61	3.53±1.50
TG/HDL-C	2.12±0.99	2.24±1.07	3.51±2.29	3.20±1.75
Plasma PAF-AH〔nmol/(mL·min)〕	46.44±14.09	44.91±16.11	46.16±15.39	42.37±14.80
H-PAF-AH〔nmol/(mL·min)〕	2.55±0.99	2.37±1.03	2.97±1.51	2.16±1.15*
L-PAF-AH〔nmol/(mL·min)〕	44.04±13.37	42.54±15.39	43.19±14.22	40.21±13.95
L-PAF-AH/H-PAF-AH	18.49±5.31	19.53±7.23	16.56±7.33	20.55±6.13*

Denotes of abbreviation the same as table 1 and 2. \*  $P<0.05$ , vs. AA genotype subgroup in the pre-eclampsia group

### 3 讨论

人 PAF-AH 基因存在多个变异位点, 这些变异可能不同程度增加或降低 PAF-AH 酶活性, 影响其功能。Stafforini 等<sup>[5]</sup> 研究发现 PAF-AH 基因 G994→T (Val279→Phe) 突变, 杂合子导致血浆 PAF-AH 蛋白和酶活性降低近一半, 纯合子导致 PAF-AH 酶活性和功能完全丧失, 该突变与日本人哮喘、心脑血管疾病等的发生密切相关<sup>[6]</sup>。我们最近的研究发现 G994→T 突变也是多囊卵巢综合征的遗传危险因素<sup>[9]</sup>。虽然在日本人群中 G994→T 突变杂合子高达 27%, 纯合子也达到 4%<sup>[11]</sup>, 但在白种人群中却并未发现该突变<sup>[10]</sup>。有研究发现,

### 2.5 PAF-AH 基因 Ala379Val 位点不同基因型亚组间临床特征、血脂水平及 PAF-AH 活性的比较

鉴于 PE 患者与正常孕妇中 VV 基因型的对象数目较少, 我们将各组 VV 基因型与 AV 基因型进行了合并, 如表 4 所示, 在 PE 孕妇组, 与 AA 基因型亚组比较, V 等位基因携带亚组 BMI、L-PAF-AH/H-PAF-AH 活性比值增加 ( $P<0.05$ ), H-PAF-AH 活性降低 ( $P<0.05$ )。在正常孕妇组, V 等位基因携带亚组比 AA 基因型亚组 HDL-C 水平有减少的趋势, 但差异无统计学意义 ( $P=0.076$ )。

PAF-AH 基因 Ala379→Val 位点和 Ile198→Thr 位点的变异可降低 PAF-AH 对底物 PAF 的亲合力, 因此延长 PAF 的作用时间, 与白种人群哮喘及过敏性疾病的发生有关<sup>[10]</sup>。Ala379Val 基因多态性与血浆 PAF-AH 活性、心脑血管疾病关系的研究结果并不一致, 379Val 已被报道可轻度增加酶活性<sup>[12]</sup>, 降低冠心病和心血管事件发生的危险性<sup>[13]</sup>, 但也有报道 379Val 可降低 PAF-AH 活性, 增加早发心肌梗塞的危险性<sup>[14]</sup>。Wootton 等<sup>[15]</sup> 发现 PAF-AH 基因 Ala379Val 多态性与 PAF-AH 活性及糖尿病患者冠心病发生的危险性并没有明显的相关性。Kardara 等<sup>[16]</sup> 发现 379Val 降低原发性高血压发生的危险性, 但 Ala/Val 基因型携带的高血压

患者有明显更高的血浆纤维蛋白原水平。另外, *PAF-AH* 基因-403T→C 位点和 92Arg→His 位点的变异已被报道轻度降低血浆 *PAF-AH* 活性,但并未发现这两种变异与白种人心脑血管疾病的发生相关<sup>[12]</sup>。总之,*PAF-AH* 基因常见位点的变异是否影响 *PAF-AH* 的活性存在各说不一的情况。究其原因,第一,*PAF-AH* 基因变异存在人种或地域的差异,如白种人中几乎没有 Val279Phe 位点的突变,但是该突变在黄种人,特别是在日本人中相对常见;第二,*PAF-AH* 活性测定时,使用不同的底物,可能导致不同的结果;第三,一些研究的样本相对较小,这可能引起结果的偏差。

在本研究中,我们探讨了 *PAF-AH* 基因 Ala379Val 多态性与 PE 发生的关系,结果未发现 Ala379Val 基因型和等位基因频率在 PE 孕妇与正常孕妇之间有差异,但该位点 V 等位基因变异增加 PE 孕妇 BMI 和 L-PAF-AH/H-PAF-AH 活性比值,降低 H-PAF-AH 活性,提示 V 等位基因携带的 PE 孕妇可能存在更严重的炎症状态和 HDL 抗氧化、抗炎症功能的损害。进一步测定 PE 孕妇与正常孕妇氧化应激、炎症和 HDL 抗氧化功能的相关指标,分析它们与 *PAF-AH* 基因 Ala379Val 多态性的关系,将有助于阐明 Ala379Val 变异在 PE 发生中的作用。

与预期结果相反,我们发现 PE 患者比正常孕妇组有更高的 H-PAF-AH 活性和更低 L-PAF-AH/H-PAF-AH 活性比值,但血浆 TC、LDL-C、PAF-AH、L-PAF-AH 活性差异无统计学意义,提示 PE 患者血浆脂蛋白中 *PAF-AH* 活性的分布发生了改变,这种变化可能与患者脂蛋白代谢的异常有一定关系,是 *PAF-AH* 抗氧化、抗炎症功能的一种代偿。与我们的报道一致,Gu 等<sup>[17]</sup>发现 PE 孕妇胎盘滋养层存在对胎盘组织 *PAF* 水平升高的代偿性 *PAF-AH* 活性增加。关于 PE 孕妇 *PAF-AH* 活性在脂蛋白分布中的变化是否与患者抗氧化和抗炎状态有关还有待进一步的研究。

综上所述,成都地区 PE 的发病与 *PAF-AH* 基因 Ala379Val 位点多态性无关联性,但该位点 V 等位基因变异可能与 PE 患者 BMI 增加、血浆 *PAF-AH* 活性在脂蛋白中的分布异常有一定关系。进一步扩大样本量,并且增加其它 *PAF-AH* 基因常见突变位点的分析,可能会更好地解释 *PAF-AH* 基

因变异与 PE 发生的关系。

## 参 考 文 献

- 1 Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, *et al.* Pre-eclampsia. *Lancet*,2010;376(9741):631-644.
- 2 Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JH, *et al.* Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*,2013; 19(3):289-303.
- 3 Prescott SM, Zimmerman GA, Stafforini DM, *et al.* Platelet-activating factor and related lipid mediators. *Annu Rev Biochem*,2000;69:419-445.
- 4 Navab M, Ananthramiah GM, Reddy ST, *et al.* The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and hdl. *J Lipid Res*,2004;45(6):993-1007.
- 5 Stafforini DM, Numao T, Tsodikov A, *et al.* Deficiency of platelet-activating factor acetylhydrolase is a severity factor for asthma. *J Clin Invest*,1999;103(7):989-997.
- 6 Karasawa K. Clinical aspects of plasma platelet-activating factor-acetylhydrolase. *Biochim Biophys Acta*,2006;1761(11): 1359-1372.
- 7 苟文丽. 妊娠高血压疾病. 见:谢幸,苟文丽主编. 妇产科学. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2013:64-71.
- 8 Fan P, Liu XH, He GL, *et al.* Maternal and fetal plasma platelet-activating factor acetylhydrolase activity and distribution in pre-eclampsia. *Pediatr Res*,2012;72(4):426-431.
- 9 Fan P, Liu HW, Wang XS, *et al.* Identification of the G994T polymorphism in exon 9 of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene as a risk factor for polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*,2010;25(5):1288-1294.
- 10 Kruse S, Mao XQ, Heinzmann A, *et al.* The Ile198Thr and Ala379Val variants of plasmatic PAF-acetylhydrolase impair catalytic activities and are associated with atopy and asthma. *Am J Hum Genet*,2000;66(5):1522-1530.
- 11 Stafforini DM, Satoh K, Atkinson DL, *et al.* Platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency. A missense mutation near the active site of an anti-inflammatory phospholipase. *J Clin Invest*,1996;97(12):2784-2791.
- 12 Hoffmann MM, Winkler K, Renner W, *et al.* Genetic variants and haplotypes of lipoprotein associated phospholipase A2 and their influence on cardiovascular disease (the ludwigshafen risk and cardiovascular health study). *J Thromb Haemost*,2009;7(1):41-48.
- 13 Ninio E, Tregouet D, Carrier JL, *et al.* Platelet-activating factor-acetylhydrolase and PAF-receptor gene haplotypes in relation to future cardiovascular event in patients with coronary artery disease. *Hum Mol Genet*,2004;13(13):1341-1351.
- 14 Liu PY, Li YH, Wu HL, *et al.* Platelet-activating factor-acetylhydrolase A379V (exon 11) gene polymorphism is an independent and functional risk factor for premature myocardial infarction. *J Thromb Haemost*,2006;4(5):1023-1028.
- 15 Wootton PT, Stephens JW, Hurel SJ, *et al.* Lp-PLA2 activity and PLA2G7 A379V genotype in patients with diabetes mellitus. *Atherosclerosis*,2006;189(1):149-156.
- 16 Kardara D, Tousoulis D, Antoniadis C, *et al.* Effects of the Ala379Val polymorphism of lipoprotein-associated phospholipase A2 on thrombosis and inflammation in hypertensive patients. *Int J Cardiol*,2011;152(2):247-249.
- 17 Gu Y, Burlison SA, Wang Y. PAF levels and PAF-AH activities in placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Placenta*,2006;27(6-7):744-749.

(2014-10-27 收稿,2014-11-18 修回)

编辑 汤洁