

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.12.008

文章编号: 1005-8982(2016)12-0035-06

论著

NQO1 基因 C609T 多态性与糖尿病 视网膜病变的相关性研究*

邓燕¹, 徐积兄², 殷小龙¹, 易敬林³, 朱伟锋⁴

(1.南昌大学第二附属医院 儿童眼科,江西 南昌 330006;2.南昌大学第一附属医院 内分泌科,江西 南昌 330006;3.南昌大学附属眼科医院,江西 南昌 330006;4.南昌大学基础医学院 生物化学与分子生物学教研室,江西 南昌 330006)

摘要:目的 研究 NQO1 基因 C609T 多态性与糖尿病视网膜病变之间的关系。**方法** 根据眼底检查的结果,把 546 例 2 型糖尿病患者分成糖尿病视网膜病变组(DR 组)和糖尿病无视网膜病变组(NDR 组)。采用构象差异凝胶电泳对 NQO1 基因 C609T 多态性进行分型。**结果** NQO1 基因 C609T 多态性的 CC、CT 和 TT 3 种基因型在 DR 组的频率分别为 29.7%、53.2%和 17.1%,在 NDR 组的频率分别为 28.1%、51.8%和 20.1%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.678, P=0.713$)。**结论** NQO1 基因 C609T 多态性与我国江西汉族 2 型糖尿病视网膜病变的发生无关。

关键词: 糖尿病视网膜病变;依赖还原型辅酶 I/II 醌氧化还原酶;基因多态性

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

Association of NQO1 gene polymorphism with diabetic retinopathy*

Yan Deng¹, Ji-xiong Xu², Xiao-long Yin¹, Jing-lin Yi³, Wei-feng Zhu⁴

(1. Department of Pediatric Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital to Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 3. Department of Ophthalmology, Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 4. Department of Biochemistry and Molecular, Basic Medical College of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

Abstract: Objective To investigate the association of NQO1 C609T polymorphism with diabetic retinopathy. **Methods** Based on the results of direct funduscopy detection, 546 patients with type 2 diabetes mellitus were divided into 2 groups: diabetic retinopathy (DR) group and non-diabetic retinopathy (NDR) group. NQO1 C609T polymorphism was genotyped by PCR conformation-difference gel electrophoresis (PCR-CDGE). **Results** The frequencies of genotype CC, CT and TT at NQO1 C609T polymorphism in DR group and NDR group were 29.7%, 53.2%, 17.1% and 28.1%, 51.8%, 20.1%, respectively. No significant difference in genotype between DR group and NDR group was found ($\chi^2 = 0.678, P = 0.713$). **Conclusions** NQO1 C609T polymorphism may not associated with diabetic retinopathy patients with type 2 diabetes mellitus in Jiangxi Han nationality.

Keywords: diabetic retinopathy; NQO1; gene polymorphism

收稿日期:2016-01-14

* 基金项目:江西省教育厅科学技术研究项目(No:GJJ13165)

[通信作者] 朱伟锋, E-mail: zwf100@163.com

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为糖尿病的主要微血管并发症之一, 目前已成为工作年龄人群致盲的主要原因之一^[1]。DR 发病是一个非常复杂的病理过程, 受多种因素影响^[2], 其中氧化应激被认为与糖尿病视网膜病变的发生密切相关^[3]。依赖还原型辅酶 I / II 醌氧化还原酶 [NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1, NQO1] 作为影响氧化应激的重要酶, 其活性与外显子 6 上的 C609T 多态性(rs1800566)密切相关。当此位点由 C 转变为 T 时, NQO1 蛋白第 187 位上的脯氨酸转变为丝氨酸, 导致该酶活性明显降低^[4]。本研究采用聚合酶链反应-构象差异凝胶电泳^[5](polymerase chain reaction-conformation-difference gel electrophoresis, PCR-CDGE)的方法, 对 NQO1 基因 C609T 多态性与我国糖尿病视网膜病变的相关性进行了研究, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 6 月 -2013 年 3 月在南昌大学第一附属医院住院 546 例糖尿病患者。明确诊断为 2 型糖尿病(均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准), 其中, 男性 301 例, 女性 245 例, 年龄 30 ~ 87 岁, 平均(59.58 ± 11.24)岁。均为江西地区汉族人, 确诊糖尿病时年龄 ≥ 30 岁, 且相互之间无血缘关系。根据是否合并糖尿病视网膜病变分成两组: 糖尿病视网膜病变组(DR 组)和糖尿病无视网膜病变组(NDR 组)。

NDR 组满足以下条件: 汉族, 年龄 ≥ 30 岁。散瞳检眼镜检查或小瞳下眼底照相检查眼底无异常。排除标准: ①有其他严重全身疾病及急性并发症; ②非 2 型糖尿病患者; ③散瞳下检眼镜检查或小瞳下眼底照相眼底不正常(见 DR 组)。

DR 组满足以下条件: 汉族, 年龄 ≥ 30 岁。散瞳检眼镜检查、小瞳下眼底照相检查或眼底血管荧光造影显示: 微动脉瘤、任一象限中有 >20 处视网膜内出血、在 2 个以上象限有静脉串珠样改变、在 1 个以上象限有显著的视网膜内微血管异常、新生血管形成玻璃体积血或视网膜前出血。以上检查出现 1 项即为存在视网膜病变。排除标准: ①有其他严重全身疾病及急性并发症; ②非 2 型糖尿病患者。

对入组的研究对象收集临床资料, 包括: 性别、年龄、民族、出生地和病程, 计算体重指数(body mass index, BMI), 测量血压, 包括收缩压(systolic

blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后 2 h 血糖(postprandial two-hour blood glucose, 2 hBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)和血脂, 包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)及尿酸(uric acid, UA)等。

1.2 基因组 DNA 提取

使用百泰克全血基因组 DNA 提取试剂盒提取全血基因组 DNA^[6], 根据琼脂糖凝胶电泳结果, 取部分 DNA 稀释为大约 10 ng/μl 作为扩增模板。

1.3 NQO1 基因 C609T 多态性分型

用 PCR-CDGE 的方法对 NQO1 基因 C609T 多态性进行检测。正向引物: 5'-GAAGCCCAGACCAA CTTCTG-3', 反向引物: 5'-AGGCTGCTTGAGCAAA ATA-3', 扩增产物长度为 247 bp。PCR 体系为 10 μl, 包含 5 μl 2 × Pfu Master Mix, 10 μmol 正反向引物各 0.2 μl, 模板 1.0 μl, ddH₂O 3.6 μl。扩增条件: 94℃ 预变性 3 min; 94℃ 变性 20 s, 60℃ 退火 20 s, 72℃ 延伸 15 s, 35 个循环; 最后 72℃ 延伸 5 min。PCR 完成后在 8% 聚丙烯酰胺凝胶电泳上进行构象差异凝胶电泳分析。

1.4 NQO1 基因 C609T 多态性分型的验证

用 PCR-RFLP 的方法对 NQO1 基因 C609T 多态性的分型进行验证。PCR 体系为 10 μl, 包含 5 μl 2 × Taq Master Mix, 10 μmol 正反向引物各 0.2 μl, 模板 1.0 μl, ddH₂O 3.6 μl。扩增条件: 94℃ 预变性 3 min; 94℃ 变性 20s, 60℃ 退火 20 s, 72℃ 延伸 15 s, 35 个循环; 最后 72℃ 延伸 5 min。酶切体系为 15.5 μl, 包含其中 10 × Buffer R 1 μl, PCR 产物 5 μl, Hinf I 0.5 μl, ddH₂O 9 μl。在 PCR 仪上 37℃ 酶切 1 h。用 2% 琼脂糖凝胶电泳对酶切产物进行检测, 酶切产物上样 5 μl。当多态性位点为 C 时, Hinf I 不能对 PCR 产物进行酶切, 酶切产物仍为 247 bp。当多态性位点为 T 时, 247 bp 的 PCR 产物被 Hinf I 切成 2 个片段: 120 bp 和 127 bp (120 bp 和 127 bp 在 2% 琼脂糖凝胶上不能分开, 表现为在 100 bp 和 200 bp 之间 1 条带)。故酶切后在琼脂糖凝胶电泳上表现为 1 个较大条带(247 bp)的样本为

CC 基因型,酶切后在琼脂糖凝胶电泳上表现为 1 个较小条带(120 bp 和 127 bp)的样本为 TT 基因型,酶切后在琼脂糖凝胶电泳上表现为 2 个条带的样本为 CT 基因型。对 55 例样本(约 10%)进行酶切。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,对于连续型数据,如不符合正态分布,采用中位数和四分位数 M(Q25, Q75)表示;符合正态分布且方差齐的数据,两个样本均数的比较用两独立样本 *t* 检验,多个样本均数的比较用单因素方差分析;不符合正态分布时,两个样本的比较用 Wilcoxon rank sum test,多个样本的比较用 Kruskal-Wallis *H* 检验。Hardy-Weinberg 平衡检验、基因型频率分布采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

根据确立的入组标准,共有 546 例患者满足以上条件,其中 NDR 组 388 例,DR 组 158 例。两组患者的年龄、性别、BMI、SBP、DBP、2 hBG、HbA1c、TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 差异无统计学意义。DR 组病程长于 NDR 组,FBG、Scr、BUN 和 UA 高于 NDR 组,差

异有统计学意义。见表 1。

2.2 NQO1 基因 C609T 多态性的分型结果

构象差异凝胶电泳显示 NQO1 基因 C609T 多态性表现为 3 种情况:迁移率快的 1 条带、迁移率慢的 1 条带和 2 条带。见图 1。

图 2 为 NQO1 基因 C609T 多态性 247 bp 的 PCR 产物电泳图,PCR 产物表现为单一清晰的目的条带,可以用于酶切分型。

酶切结果显示在构象差异凝胶电泳上显示为迁移率快的样本在酶切时都未被切开,为 CC 基因型,在构象差异凝胶电泳上显示为迁移率慢的样本在酶切时都被切开,为 TT 基因型,而在构象差异凝胶电泳上显示为 2 条带的样本在酶切时都有 2 条带,为 CT 基因型。见图 3。

2.3 Hardy-Weinberg 平衡检验结果

从表 2 可知,NDR 组和 DR 组 NQO1 基因 C609T 多态性均符合 Hardy-Weinberg 平衡检验,表明本研究对象具有代表性。

2.4 NQO1 基因 C609T 多态性与糖尿病视网膜病变的关系

从表 3 可知,NQO1 基因 C609T 多态性在 NDR 组和 DR 组的基因型频率差异无统计学意义。

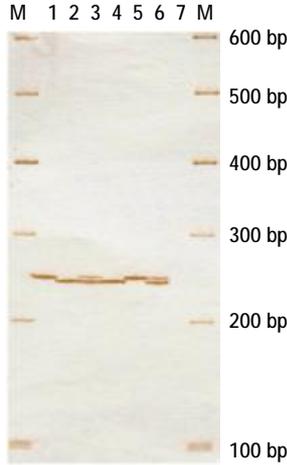
表 1 两组样本的临床资料比较

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	病程 / 年 [†]	BMI/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	SBP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP/ mmHg [†]	HbA1c/ % [†]
NDR 组(n=388)	60.08 \pm 11.45	216/172	5.00(2.00 ~ 10.00)	23.81 \pm 3.31	133.98 \pm 18.19	80.00(72.00 ~ 90.00)	8.10(6.70 ~ 10.40)
DR 组(n=158)	58.34 \pm 10.64	85/73	9.50(5.00 ~ 13.00)	23.71 \pm 3.26	134.83 \pm 18.02	80.00(74.00 ~ 90.00)	8.60(6.90 ~ 10.40)
<i>t</i> / <i>Z</i> / <i>c</i> 2 值	1.649	0.159	-5.582	0.317	-0.493	-0.387	-0.861
<i>P</i> 值	0.100	0.690	0.000	0.751	0.622	0.699	0.389
组别	HbA1c/ % [†]	FBG/ (mmol) [†]	2 hBG/ (mmol) [†]	TG/ (mmol) [†]	TC/ (mmol) [†]		
NDR 组(n=388)	8.10(6.70 ~ 10.40)	7.50(5.93 ~ 9.90)	12.40(9.70 ~ 15.55)	1.34(0.88 ~ 1.90)	4.35(3.80 ~ 5.10)		
DR 组(n=158)	8.60(6.90 ~ 10.40)	8.20(6.50 ~ 10.13)	12.30(9.40 ~ 15.90)	1.35(0.81 ~ 1.93)	4.47(3.83 ~ 5.15)		
<i>t</i> / <i>Z</i> / <i>c</i> 2 值	-0.861	-2.123	-0.324	-0.085	-1.070		
<i>P</i> 值	0.389	0.034	0.746	0.933	0.285		
组别	HDL-C/ (mmol) [†]	LDL-C/ (mmol) [†]	Scr/ (mmol) [†]	BUN/ (mmol) [†]	UA/ (mmol, $\bar{x} \pm s$)		
NDR 组(n=388)	1.11(0.91 ~ 1.31)	2.60(2.08 ~ 3.20)	60.00(46.25 ~ 76.00)	5.30(4.50 ~ 6.90)	291.21 \pm 87.61		
DR 组(n=158)	1.17(0.92 ~ 1.43)	2.62(2.10 ~ 3.29)	68.50(52.00 ~ 98.00)	6.20(5.18 ~ 8.35)	314.20 \pm 91.32		
<i>t</i> / <i>Z</i> / <i>c</i> 2 值	-1.409	-1.097	-3.270	-5.046	-2.746		
<i>P</i> 值	0.159	0.273	0.001	0.000	0.006		

注:† 资料不符合正态分布,采用中位数和四分位数 M(Q25, Q75)表示

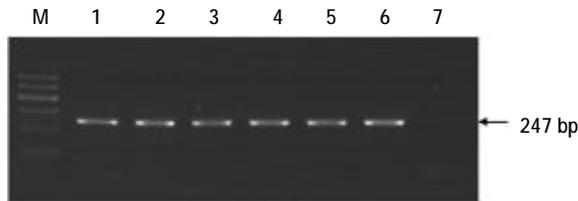
2.5 NQO1 基因 C609T 多态性位点与糖尿病患者临床资料之间的关系

表 4 显示 NQO1 不同基因型的糖尿病患者的临床资料差异无统计学意义。



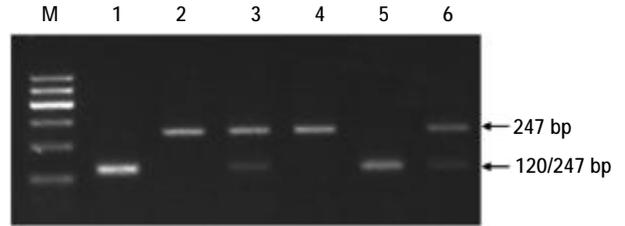
M:DNA Marker I ;1,5:迁移率慢的 1 条带;2,4:迁移率快的 1 条带;3,6:2 条带;7:阴性对照

图 1 NQO1 基因 C609T 多态性构象差异凝胶电泳



M:DNA Marker I ;1~6:NQO1 基因 C609T 多态性 PCR 产物;7:阴性对照

图 2 NQO1 基因 C609T 多态性 PCR 产物电泳图



M:DNA Marker I ;1,5:TT 基因型;2,4:CC 基因型;3,6:CT 基因型

图 3 NQO1 基因 C609T 多态性酶切产物电泳图

表 2 NQO1 基因 C609T 多态性 Hardy-Weinberg 平衡检验 例(%)

组别	观察频数	预期频数	c2 值	P 值
NDR 组				
CC	109(28.1)	113.1(29.1)	0.709	0.400
CT	201(51.8)	192.8(49.7)		
TT	78(20.1)	82.1(21.2)		
DR 组				
CC	47(29.7)	50.1(31.7)	1.027	0.311
CT	84(53.2)	77.7(49.2)		
TT	27(17.1)	30.1(19.1)		

表 3 NQO1 基因 C609T 多态性位点在 NDR 组和 DR 组的基因型频率 例(%)

组别	CC	CT	TT
NDR 组(n=388)	109(28.1)	201(51.8)	78(20.1)
DR 组(n=158 例)	47(29.7)	84(53.2)	27(17.1)
c2 值	0.678		
P 值	0.713		

表 4 NQO1 基因型与临床资料的关系

组别	年龄 / (岁, X ± s)	男 / 女 / 例	病程 / 年 [†]	BMI / (kg/m ² , X ± s)	SBP / (mmHg, X ± s)	DBP / (mmHg, X ± s)
CC	59.62 ± 11.26	82/74	7.00(2.25 ~ 10.00)	23.89 ± 3.23	135.76 ± 18.90	81.72 ± 11.06
CT	60.09 ± 11.23	160/125	6.00(3.00 ~ 10.00)	23.87 ± 3.42	134.39 ± 18.13	81.36 ± 11.23
TT	58.11 ± 11.23	59/46	6.00(2.00 ~ 10.00)	23.36 ± 3.03	131.51 ± 16.76	81.45 ± 10.06
t/Z/c2 值	1.192	0.581	1.229	1.044	1.748	0.055
P 值	0.304	0.748	0.541	0.353	0.175	0.947

组别	HbA1c / % [†]	FBG / (mmol) [†]	2 hBG / (mmol, X ± s)	TG / (mmol) [‡]	TC / (mmol) [‡]
CC	8.45(6.80 ~ 10.80)	7.90(6.00 ~ 10.65)	13.37 ± 4.83	1.38(0.92 ~ 2.15)	4.40(3.81 ~ 5.12)
CT	8.10(6.70 ~ 10.15)	7.80(6.00 ~ 9.50)	12.76 ± 4.60	1.33(0.86 ~ 1.80)	4.37(3.77 ~ 5.10)
TT	8.10(6.70 ~ 10.50)	7.40(6.30 ~ 9.85)	12.84 ± 4.68	1.27(0.77 ~ 1.93)	4.40(3.91 ~ 5.21)
t/Z/c2 值	1.909	1.742	0.915	2.013	0.799
P 值	0.385	0.418	0.401	0.366	0.671

续表 4

组别	HDL-C/ (mmol) [†]	LDL-C/ (mmol) [†]	Scr/ (mmol) [†]	BUN/ (mmol) [†]	尿酸/ (mmol, $\bar{x} \pm s$)
CC	1.16(0.91 ~ 1.35)	2.57(2.00 ~ 3.26)	61.00(48.00 ~ 82.00)	5.65(4.63 ~ 7.28)	300.24 ± 95.68
CT	1.12(0.91 ~ 1.34)	2.60(2.07 ~ 3.18)	63.00(49.00 ~ 81.00)	5.80(4.80 ~ 7.30)	299.12 ± 89.87
TT	1.09(0.92 ~ 1.34)	2.64(2.20 ~ 3.39)	60.00(44.50 ~ 78.50)	5.30(4.50 ~ 7.20)	290.92 ± 77.18
t/Z/c2 值	0.425	1.767	1.767	1.857	0.400
P 值	0.809	0.413	0.413	0.395	0.670

注:† 资料不符合正态分布,采用中位数和四分位数 M(Q25, Q75)表示

3 讨论

近几十年来,受我国城市化进程明显加快、人口老龄化和生活方式改变等因素的影响,我国糖尿病患病率显著增加。最近 10 年糖尿病流行情况更为严重。根据 2007 ~ 2008 年我国 14 个城市糖尿病流行病学的调查,估计我国 20 岁以上的成年人糖尿病患病率为 9.7%,成人糖尿病总数达 9 240 万^[7]。我国可能已成为世界上糖尿病患病人数最多的国家。糖尿病视网膜病变作为糖尿病严重和常见的微血管并发症之一,其发生、发展是一个慢性过程,除与血糖控制情况、病程长短、合并全身其他病变、环境因素等有关外,遗传因素也起了重要作用^[8-9]。近期国内外的研究表明有多个多态性位点与糖尿病视网膜病变的发生有关^[10-11]。视网膜含有较高的多不饱和脂肪酸,有较高水平的氧摄入量 and 糖氧化,易于发生氧化应激。研究表明,糖尿病及其视网膜病变患者存在着严重的氧化应激^[12]。因此有必要研究氧化应激相关基因多态性与糖尿病视网膜病变之间的关系。

依赖还原型辅酶 I / II 醌氧化还原酶 [NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, NQO1] 是参与氧化应激的重要酶,能催化醌双电子还原反应,从而减少活性氧的产生^[13]。NQO1 基因 C609T 多态性是影响 NQO1 活性最重要的多态性位点,目前在肿瘤方面的研究较多^[14]。有研究认为, NQO1 基因 C609T 多态性与 2 型糖尿病患者冠心病的发生相关^[15-16],但尚无 NQO1 基因 C609T 多态性与糖尿病视网膜病变之间关系的报道。

本研究用快速、简便、低成本的 PCR-CDGE 法对 546 例 2 型糖尿病患者的 NQO1 基因 C609T 多态性进行分型,结果表明 NQO1 基因 C609T 多态性各基因型在 DR 组和 NDR 组比较差异无统计学意义。进一步分析 NQO1 基因 C609T 多态性各基因型

与糖尿病患者临床资料之间的关系,显示 NQO1 基因 C609T 多态性不同基因型糖尿病患者的临床资料差异无统计学意义。因此,本研究认为, NQO1 基因 C609T 多态性可能与我国江西汉族人群 2 型糖尿病视网膜病变的发生无关。而文献中关于 NQO1 基因 C609T 多态性与 2 型糖尿病患者冠心病的发生有关^[15-16],可能是因为 NQO1 基因 C609T 多态性在糖尿病大血管病变和微血管病变中所起的作用不同。

参 考 文 献:

- [1] YAMADA M, HIRATSUKA Y, ROBERTS C B, et al. Prevalence of visual impairment in the adult Japanese population by cause and severity and future projections [J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2010, 17(1):50-57.
- [2] 崔海月. 糖尿病视网膜病变发病机制研究[J]. *长春中医药大学学报*, 2013, 29(1): 95-96.
- [3] EL-BAB M F, ZAKI N S, MOJADDIDI M A, et al. Diabetic retinopathy is associated with oxidative stress and mitigation of gene expression of antioxidant enzymes[J]. *Int J Gen Med*, 2013, 6: 799-806.
- [4] TRAVER R D, SIEGEL D, BEALL H D, et al. Characterization of a polymorphism in NAD(P)H: quinone oxidoreductase (DT-diaphorase)[J]. *Br J Cancer*, 1997, 75(1): 69-75.
- [5] ZHU W, DENG Y, JIE K, et al. Detection of single nucleotide polymorphisms by PCR conformation-difference gel electrophoresis[J]. *Biotechnol Lett*, 2013, 35(4): 515-522.
- [6] 李健. RAGE 基因 2184A/G 多态性与 2 型糖尿病微血管病变的相关性研究[D]. 南昌大学硕士学位论文, 2012.
- [7] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(1): S1-37.
- [8] HAMPTON B M, SCHWARTZ S G, JR B M A, et al. Update on genetics and diabetic retinopathy [J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9: 2175-2193.
- [9] 阿日古娜, 韩萍. 糖尿病视网膜病变易感性与相关基因多态性研究进展[J]. *中国医药导报*, 2007, 4(35): 5-7.
- [10] 孙婷, 李毅斌, 郝琳娜, 等. 国人 2 型糖尿病患者 TLR2 及 TLR4 基因多态性与糖尿病视网膜病变的关联性研究[J]. *眼科*, 2012, 21(2): 107-110.

- [11] MCAULEY A K, WANG J J, DIRANI M, et al. Replication of genetic loci implicated in diabetic retinopathy[J]. *Invest ophthalmol vis sci*, 2014, 55(3): 1666-1671.
- [12] MADSEN-BOUTERSE S A, ZHONG Q, MOHAMMAD G, et al. Oxidative damage of mitochondrial DNA in diabetes and its protection by manganese superoxide dismutase [J]. *Free Radic Res*, 2010, 44(3): 313-321.
- [13] DINKOVA-KOSTOVA A T, TALALAY P. NAD (P) H: quinone acceptor oxidoreductase 1 (NQO1), a multifunctional antioxidant enzyme and exceptionally versatile cytoprotector[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 501(1): 116-123.
- [14] LAJIN B, ALACHKAR A. The NQO1 polymorphism C609T (Pro187Ser) and cancer susceptibility: a comprehensive meta-analysis[J]. *Br J Cancer*. 2013, 109(5): 1325-1337.
- [15] HAN S J, KANG E S, KIM H J, et al. The C609T variant of NQO1 is associated with carotid artery plaques in patients with type 2 diabetes[J]. *Mol Genet Metab*, 2009, 97(1):85-90.
- [16] RAMPRASATH T, MURUGAN PS, KALAIARASAN E, et al. Genetic association of Glutathione peroxidase-1 (GPx-1) and NAD(P) H: Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) variants and their association of CAD in patients with type-2 diabetes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 361(1/2): 143-150.

(张蕾 编辑)