

对氧磷酶 1 基因多态性与有机磷农药中毒易感性

宁国英

(莱芜市疾病预防控制中心, 山东 莱芜 271100)

摘要: 对氧磷酶 1 (paraoxonase 1, PON1) 是一种重要的有机磷农药解毒酶。编码 PON1 的基因 PON1 在启动子区和编码区均存在基因多态性。本文综述了 PON1 基因的多态性及其意义, 还介绍了 PON1 和相应 PON1 基因多态性与有机磷农药中毒的关系。

关键词: 对氧磷酶 1; 基因多态性; 有机磷

中图分类号: R595.4 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2010)05-0367-03

Relationship between genetic polymorphism of paraoxonase 1 and susceptibility to organophosphorus pesticides poisoning

NING Guo Ying

(Laiwu Municipal Center For Disease Control and Prevention, Laiwu 271100, China)

Abstract: Paraoxonase 1 (PON1) is an important detoxifying enzyme for organophosphorus pesticides. The corresponding gene of PON1 has polymorphisms in both promoter and coding region. In this paper, the polymorphism of PON1 gene and its significance were reviewed. In addition, the relationships among PON1 activity, PON1 gene polymorphism and organophosphorus pesticide poisoning were also discussed.

Key words: paraoxonase 1; polymorphism; organophosphorus pesticide

对氧磷酶 1 (paraoxonase 1, PON1) 是一种重要的参与有机磷农药解毒的羧基酯酶, 它能催化磷酸酯键的水解, 在有机磷代谢中起重要作用。编码 PON1 的基因 PON1 是 PON 多基因家族 (包括 3 个相关基因: PON1、PON2、PON3) 中发现最早、研究最多的成员。PON1 在人群中有多态现象, 这种酶多态现象可影响机体对有机磷农药毒作用的易感性和耐受性。随着研究的不断深入, 人们对 PON1 及其基因的多态性及与有机磷中毒的关系有了更多的认识, 现就这方面进展情况作一综述。

1 PON1 与有机磷中毒

有机磷农药在体内的代谢转化主要有氧化和水解两种方式。PON1 可在某些有机磷农药的活性氧化物有机会抑制胆碱酯酶之前将其水解, 从而预防有机磷中毒。PON1 可对部分有机磷杀虫剂和神经毒剂如对氧磷、敌敌畏、二嗪磷、毒死蜱及沙林、梭曼、塔崩等具有有效的降解作用, 而对 VX 及乐果无效。在哺乳动物中, 由于 PON1 对这些底物的亲和性和转化率很低, 因此 PON1 对急性毒作用的保护效果较差, 但对低水平、慢性毒作用的效果较好^[1]。与肝类联用, 将会延缓酶的老化, 使其有更多的时间和机会解毒^[1]。实验证明, 对有机磷的敏感性与 PON1 的活性有关^[2,3]。低 PON1 的动物更易发生有机磷中毒, 高活性 PON1 有助于保护有机磷农药中毒。PON1 基因敲除的小鼠对二嗪磷和毒死蜱氧化物更敏感, 但对对氧磷则不敏感^[3,4]; 而注射纯化 PON1 可使小鼠对有机磷的抵抗力恢复正常水平^[5,6]。另外, 急性有机磷中毒可抑制 PON1 的活性。有研究发现, 急性有机磷中毒病例 PON1 活性比对照组人群低 30%, 28 例中毒患者中仅 8 例在中毒后 6 个月活性恢复至正常水平^[7]。长期接触有

机磷对 PON1 活性的影响研究结果不一: 有研究表明, 有机磷接触工人 PON1 活性与对照组比较差异无显著性, 说明长期接触有机磷对 PON1 活性无抑制作用^[8]; 但匡兴亚等^[9]则发现直接接触有机磷农药组 PON1 活性明显低于对照组, 差异有统计学意义, 王海华等^[10]研究也表明有机磷暴露使作业工人血清对氧磷酶活力降低并与接触工龄呈负相关, 说明长期接触有机磷农药在不同程度上抑制了 PON1 的活性; 但也有报道慢性有机磷暴露使 PON1 酶活性增加^[11]。这些研究结果的不一致可能与有机磷接触量和个体差异有关, 因此还需进一步的研究加以明确。

2 PON1 基因多态性及意义

人类 PON1 基因定位于第 7 号染色体长臂中间部 7q21~22, 基因全长约 26 kb, 含 9 个外显子和 8 个内含子, 内含子序列尚未完全清楚, 其 cDNA 包括 1065 bp, 编码 355 个氨基酸组成的糖蛋白。PON1 基因在编码区和启动子区均存在多态性, 它们共同影响着酶的水平 and 底物特异性^[12]。

2.1 PON1 基因编码区的多态性及意义

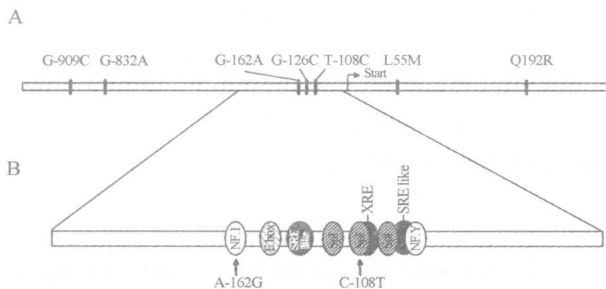
PON1 基因编码区在 2 个单一位点上出现多态性: G192→A192 (Q192R) 和 Leu55→Met (I55M), 如图 1 所示^[13]。其中, Q192R 多态性改变了 PON1 的结构, 并以底物依赖的方式影响了酶的活性。即第 192 位点的多态性使 PON1 出现两种同型异构体 Q 和 R, 两者对不同底物的亲和力和反应能力不同。R 型对对氧磷水解活性高, 水解反应的速度较快; Q 型水解活性低, 水解反应的速度较慢; 前者水解对氧磷酶比后者快 6 倍。而 Q 型对二嗪磷氧化物、沙林和梭曼的水解活性更高。对于其他底物, 如苯乙酸酯、毒死蜱氧化物则水解速率没有差别。这种由单个氨基酸改变所造成的酶活性的明显变化可用酶的结构加以解释^[13]。PON1 第 55 位点的多态性对 PON1 与其底物之间的相互作用没有影响, 而是与 PON1 的表达水平的差异有关, 即 I55M 置换引起了 PON1 水平的下降。

收稿日期: 2010-03-10 修回日期: 2010-06-03

作者简介: 宁国英 (1979-), 女, 硕士。

2.2 PON1基因在启动子区的多态性及意义

在 PON1 基因启动子区至少发现了 5 个多态性位点: G-909C G-832A G-162A G-126C 和 T-108C 如图 1 所示^[13]。这些多态性对基因的表达有着不同程度的影响。研究发现, T-108C 多态性对血清 PON1 的变化起主要作用, 占总变化的 23%~24%, 而 G-162A 所起的作用较小 (占总变化的 1.1%) 第 909 和 832 位点对血清 PON1 水平几乎无影响^[14-15]。



A PON1 基因在启动子区和编码区基因多态性的定位。

B 启动子处约 200 bp 的区域放大图。这区域对于 PON1 基因的转录是充分必需的, 图中标记了 PON1-162、-108 基因多态性和可能的转录因子结合位点。

图 1 PON1 基因的编码区

3 PON1 基因多态性与有机磷中毒易感性

L 等^[16]曾提出 PON1 的基因型可作为机体对特定有机磷化合物接触的易感性生物标志物。近年来, 有关 PON1 与有机磷接触者的健康效应的关系研究不断展开, 使人们对此方面的了解更进了一步。一个较为明显的例子是在海湾战争中暴露于战争毒剂 (主要成分为芥子气和沙林) 的士兵部分发病。Haley 等研究发现, PON1 R192 纯合子或 PON1 Q/R192 杂合子的士兵比 PON1 Q192 纯合子的士兵更易发生神经系统的症状, 且血浆中低活性的 PON1 Q192 与病情的严重程度的相关性比 PON1 R192 与其的相关性大^[17]。另外, 英国农夫使用羊用防腐浸液 (主要成分为二噁磷) 后, 那些 PON1-192 位点至少含一个 R 等位基因, -55 位点为 LL 型者更容易出现慢性有机磷中毒症状^[18]。Sömen 等^[7]通过临床治疗观察也发现, 急性有机磷中毒病例 PON1 192Q 等位基因频率明显高于对照组, 且 QQ/MM 基因型个体对氧磷的活性最低, RR/LL 个体的活性最高。综合结果得出, PON1 活性与 PON1-55、-192 位点多态性是急性有机磷中毒易感性的重要危险因素。国内在此方面也进行了一些研究。郑捷等^[19]以 75 例长期接触乐果和甲胺磷的工人为研究对象, 分析发现 PON1-55、-192 位点异常纯合子的个体乙酰胆碱酯酶活性最低、神经系统症状积分最高, 从而提示异常纯合子个体比其他基因型个体对有机磷的毒性更易感。对有机磷中毒所致中间期肌无力综合征 (intermediate myasthenia syndrome, MS) 遗传易感性研究结果与之相似, 即 MS 患者 PON1 第 55 位点杂合子和突变纯合子显著高于非 MS 患者, 且 MS 发生频率由野生型纯合子、杂合子和突变型纯合子的顺序不断增高。这说明 PON1 第 55 位点含有突变型等位基因者发生 MS 的危险性增高^[20]。

有关, 还与其多态性有关。对接触敌敌畏和对硫磷的作业工人血清 PON1 活性进行测定发现, 不同基因型血清 PON1 活性呈 192QQ→192QR→192RR 递增的趋势, 并且差异有统计学意义, 表明 PON1 192 位点的多态性影响了 PON1 活性^[21]。Mackness 等经多元回归分析发现, PON1 的活性与其第 192 位点多态性、第 55 位点多态性及血清 PON1 的浓度有关, 三者决定 PON1 活性的高低分别占 46%、13% 和 16%, 而未发现其他因素可明显影响其活性。

有机磷是我国生产和使用最多的一类农药, 也是国际上广泛应用的一种战争毒剂。PON1 属于 A 酯酶, 对有机磷直接发挥解毒作用。近年来虽然对 PON1 及其基因多态性与有机磷接触者的健康效应的关系进行了较为深入的研究, 但尚有许多问题未阐明, 一些实验结果还有待加以证实。更细致的研究 PON1 基因多态性, 积极探寻不同有机磷化合物的易感性生物标志物, 将会对有机磷接触的易感人群的筛选和保护具有重要意义。

参考文献:

- [1] 赵赞梅, 王汉斌. 对氧磷酶的某些研究进展 [J]. 毒理学杂志, 2005 19 (1): 65
- [2] Sirjamsi J, Kaojarem S, Yoovathaworn K, et al. Paraoxonase (PON1) polymorphism and activity as the determinants of sensitivity to organophosphates in human subjects [J]. Chem Biol Interact 2007 168 (3): 184-192
- [3] Costa LG, Richter R J, Li W F, et al. Paraoxonase (PON1) as a biomarker of susceptibility for organophosphate toxicity [J]. Biomarkers 2003 8 (1): 1-12
- [4] Jansen K L, Cole T B, Park S S, et al. Paraoxonase 1 (PON1) modulates the toxicity of mixed organophosphorus compounds [J]. Toxicol Appl Pharmacol 2009 236 (2): 142-153
- [5] Shih D M, Gu L, Xia Y R, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis [J]. Nature 1998 394 284-287
- [6] Li W F, Costa LG, Richter R J, et al. Catalytic efficiency determines the in vivo efficacy of PON1 for detoxifying organophosphorus compounds [J]. Pharmacogenetics 2000 10 767-779
- [7] Sömen E Y, Mackness B, Sömen B. Effect of organophosphate intoxication on human serum paraoxonase [J]. Hum Exp Toxicol 2002 21 (5): 247-252
- [8] 郑捷, 周志俊, 张雪梅, 等. 慢性有机磷农药接触对羧基酯酶活性的影响 [J]. 工业卫生与职业病, 2005 31 (2): 68-71
- [9] 匡兴亚, 周志俊, 马欣欣, 等. 有机磷农药接触工人酯酶活力特性及基因多态对酶活力的影响 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2006 24 (6): 333-336
- [10] 王海华, 肖经纬, 程娟, 等. 有机磷对作业工人红细胞乙酰胆碱酯酶和血清对氧磷酶活力的影响 [J]. 毒理学杂志, 2007 21 (3): 198-200
- [11] Browne R Q, Moyat-Segal L B, Zumsteg D, et al. Coding region paraoxonase polymorphisms dictate accentuated neuronal reactions in chronic sub-threshold pesticide exposure [J]. FASEB J 2006 20 1103-1111

(下转第 382 页)

取得政府有关部门审核批准先行建设, 以及先建设后治理的现象在一些地区严重存在, 尤其是中小民营企业更为突出。造成行政干预建设项目卫生审核、卫生审查、竣工验收等卫生行政执法的问题时有发生。

2.3 建设项目职业病危害评价呈现为建设单位“过关”, 不为政府“把关”的趋势

目前, 石家庄市有 3 家取得资质的职业卫生技术服务机构。其中有地方财政全额、差额拨款的卫生事业单位, 有隶属于企业的疾病预防控制中心。由于其原有机构事业经费或业务经费来源不同、数额不等, 单位性质不同, 其基础设施和工作条件相差甚远。因此, 在职业卫生技术服务机构中, 不同程度存在着追求经济利益最大化的服务理念, 导致了个别机构紧盯项目建设单位的钱袋子, 顺从建设单位的意愿, 把公平公正、客观真实的独立评价原则变成了为建设单位“过关”的“合理性”论证。

3 建设项目职业病危害评价的建议和对策

3.1 建设项目职业病危害评价实行政府招投标机制

建设项目职业病危害评价实行政府招投标机制, 首先要可能产生职业病危害的建设项目的建设单位, 预留或设立建设项目职业病危害评价专项资金; 其次, 政府行政审批部门对可能产生职业病危害的建设项目, 统一征收建设单位建设项目职业病危害评价费, 上交卫生行政部门; 有资质、有能力的职业卫生技术服务机构到卫生行政部门竞标; 竞标之后, 卫生行政部门再“采购”他们的成果。这样, 由于招投标的“甲方”变成了政府, “乙方”即“职业卫生技术服务机构”所提交的报告对政府负责而不是对企业负责。因此, 一定程度上可扭转职业病危害评价为企业“过关”不为政府“把关”的现状。

3.2 关口前移, 把好建设项目立项审批关

在我国社会主义市场经济形势下, 建设项目职业病危害评价及其卫生审核作为建设项目立项审批的前置条件之一, 是做好职业病防治前期预防工作的关键。因此, 政府建设项

目立项审批权限部门, 应当基于《职业病防治法》第二章前期预防的法律责任, 在可能产生职业病危害的建设项目立项审批阶段, 认真履行《职业病防治法》规定的职责, 索要建设单位有关该建设项目卫生行政部门卫生审核批复, 若不能提供卫生审核批复, 则不予立项审批。只有认真贯彻执行《职业病防治法》有关规定, 才能为保障广大劳动者的身心健康认真“把关”, 才能把好建设项目立项审批的第一个关口。

3.3 确立职业卫生综合管理的三方协调机制^[2]

我国《职业病防治法》及其有关法律、法规明确提出了“国家实行职业卫生监督制度”, 并授权各级人民政府卫生行政部门及相关部门在职业病防治工作中负责监督管理工作; 确立了用人单位贯彻落实职业病防治法律法规和方针政策的主体责任; 明确了企业工会组织和劳动代表的群众监督权利。因此, 建立职业卫生综合管理的三方协调机制于法有据, 实践可行。同时, 应当充分发挥行业管理协会或集团总公司的管理、组织、协调作用, 在建设项目总体竣工验收时, 索取地方政府有关卫生方面的专项批复, 促使建设单位主动履行国家职业卫生法律法规。

3.4 加强职业卫生技术服务机构的能力建设

职业卫生技术服务市场是开放的市场。各级政府应当在加强对职业卫生技术服务机构监督检查的同时, 倡导机构合法经营, 公平竞争; 鼓励有能力的职业卫生技术服务机构依法、依规做大做强, 以满足日益增长的职业卫生技术服务需求; 努力做好政府建设项目审核批准部门的技术支撑, 为从源头治理职业病危害, 保障劳动者生命健康提供优质高效的职业卫生技术服务。

参考文献:

- [1] 许月霞, 李培英, 王庆文, 等. 石家庄市建设项目职业病危害评价及卫生审查现状 [J]. 职业与健康, 2010 26 (6): 683-684
- [2] 汤淳. 当前我国职业病防治工作存在的问题和改进建议 [J]. 工业卫生与职业病, 2008 34 (5): 317-319.

(上接第 368 页)

- [12] Costa LG, Cole TB, Jarvis G P, et al. Functional genomics of the paraoxonase (PON1) polymorphism: effects on pesticide sensitivity, cardiovascular disease, and drug metabolism [J]. Annu Rev Med 2003 54: 371-392
- [13] Deakin S P, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1 [J]. Clin Sci 2004 107: 435-447
- [14] Brophy V H, Jampsa R L, Clendinning J B, et al. Effects of 5' regulatory region polymorphisms on paraoxonase gene (PON1) expression [J]. Am J Hum Genet 2001 68: 1428-1436
- [15] Deakin S, Leviev I, Brulhart-Meynet et al. Paraoxonase-1 promoter haplotypes and serum paraoxonase: a predominant role in vivo for polymorphic position 107 implicating the transcription factor SP1 [J]. Biochem J 2003 372: 643-649.
- [16] Li W F, Costa L C, Furlong C E. Serum paraoxonase status: a major factor in determining resistance to organophosphates [J]. J Toxicol Environ Health 1993 40: 337-346

- [17] Haley R W, Billecke S, LaDu B N. Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans [J]. Toxicol Appl Pharmacol 1999 157(3): 227-233
- [18] Chen Y N, Mackness M, Durrington P. Paraoxonase (PON1) polymorphisms in famers attributing ill health to sheep dip [J]. Lancet 2002 359 (9308): 763-764.
- [19] 郑捷, 周志俊, 郑光, 等. 羧基酯酶多态和有机磷农药接触者的易感性 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2005 23 (2): 83-86.
- [20] 肖诚, 何凤生, 郑玉新, 等. 有机磷杀虫剂中毒致中间期肌无力综合征的遗传易感性研究 [J]. 中华预防医学杂志, 2003 37 (4): 259-262.
- [21] 王海华, 牛勇, 肖经纬, 等. 对氧磷酶的基因多态性对有机磷作业工人血清对氧磷酶活力的影响 [J]. 毒理学杂志, 2007 21 (2): 99-101