

中国人胰岛素受体基因 EXON2-2257 位点多态性与胰岛素抵抗的关系

王璐 米杰 吴建新 赵小元 程红 丁秀原 侯冬青 鲁杰 顾雪

【摘要】目的 从群体角度探讨胰岛素抵抗与胰岛素受体基因多态性的关系。方法 用聚合酶链反应(PCR)对某一特定队列中国人群的胰岛素受体基因第二外显子(EXON2)进行扩增,并用PCR产物直接测序法对EXON2进行了单核苷酸序列分析。结果 在EXON2-2257位点测得单核苷酸多态性,在345人中表现为纯合CC基因型237人,占68.70%,基因频率0.825;纯合TT基因型13人,占3.77%,基因频率0.175;杂合CT基因型95人,占27.54%,符合Hardy-Weinberg平衡($\chi^2 = 0.2898$, $\nu = 3 - 2 = 1$, $0.5 < P < 0.75$)。男女TT、CT基因型人群的甘油三酯水平、稳态模式评估法(HOMA)评价的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均显著低于CC基因型人群($P < 0.05$);与CC基因型相比,CT基因型在胰岛素抵抗组的构成比(18.4%)显著低于对照组(30.6%)($P = 0.022$, $OR = 0.493$),TT基因型虽然在胰岛素抵抗组的构成比(2.3%)低于对照组(4.3%),但 $P = 0.297$,差异无显著性。logistic分析结果表明:在调整了诸如服用降压药、降糖药、血脂浓度、体重指数和高血压等因素的混杂作用后,与CC基因型人群相比,CT基因型人群患胰岛素抵抗的危险性 $OR = 0.448$, 95% CI 0.214~0.940。结论 CT基因型可能是胰岛素抵抗的一个保护性基因型的候选基因。

【关键词】 胰岛素抵抗;胰岛素受体基因;多态性

Study on the relationship between polymorphism of insulin-receptor gene EXON2-2257 and insulin resistance in Chinese people WANG Lu*, MI Jie, WU Jian-xin, ZHAO Xiao-yuan, CHENG Hong, DING Xiu-yuan, HOU Dong-qing, LU Jie, Gu Xue. *Department of Epidemiology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, School of Basic Medicine, Peking Union Medical College, Beijing 100005, China

Corresponding author: MI Jie. Department of Epidemiology, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

【Abstract】 Objective To understand the role of insulin-receptor gene in the development of insulin resistance on a population-based study in China. **Methods** Polymerase chain reaction (PCR) was used to amplify the EXON2 of the insulin-receptor gene and all amplified products were analyzed by direct sequencing. **Results** Three genotypes of single nucleotide at the site of 2257 in EXON2 of the insulin-receptor gene were identified. In 237 of the 345 cases (68.7%), homozygote genotype of CC phenotype was found with a gene frequency of 0.825; 13 cases (3.77%) showed homozygote genotype of TT phenotype with a gene frequency of 0.175 and the rest 95 cases (27.54%) showed heterozygote genotype of CT phenotype. Data were in agreement with the test of Hardy-Weinberg balance ($\chi^2 = 0.2898$, $\nu = 3 - 2 = 1$, $0.5 < P < 0.75$). The serum level of triglyceride and the HOMA-IR index, the status of insulin resistance assessed by homeostasis model assessment (HOMA), were lower in the TT or CT genotype group than that in the CC genotype group ($P < 0.05$). Comparing with CC genotype, the proportion of CT genotype (18.4%) in the insulin resistance group (large than 75th percentile of HOMA-IR) was significantly lower than that in the control group (30.6%) ($P = 0.022$, $OR = 0.493$). The proportion of TT genotype (2.3%) in insulin resistance group was lower than that in the control group (4.3%, $P = 0.297$). logistic analysis revealed that after adjusting possible confounding factors such as taking anti-hypertensive and anti-diabetic medications, serum triglyceride and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), hypertension, BMI, smoking history, the OR value of people in the insulin resistance group

基金项目 国家自然科学基金资助项目(39970658)

作者单位:100005 北京,中国医学科学院基础医学研究所中国协和医科大学基础医学院流行病学教研室(王璐);首都儿科研究所流行病学研究室(米杰、程红、侯冬青、顾雪),生化免疫研究室(吴建新、赵小元、鲁杰),遗传研究室(丁秀原)

通讯作者 米杰 100020 北京,首都儿科研究所流行病学研究室

with CT genotype was 0.448 (95% CI: 0.214 to 0.940) compared to the group with CC genotype.

Conclusion The hybridization CT genotype at the site of 2257 in EXON2 of insulin-receptor gene might have a candidate gene to serve as a protective factor for insulin resistance.

【Key words】 Insulin resistance; Insulin receptor gene; Polynwrphism

由于胰岛素受体基因与胰岛素抵抗的密切关系,使其成为研究与胰岛素抵抗相关疾病的重要候选基因。有研究推测,2型糖尿病人群胰岛素受体基因的突变频率为1%~5%^[1],但是其发生机制尚未阐明,为此,我们运用分子流行病学方法,对某一特定队列中国人群的胰岛素受体基因第二外显子(EXON2)进行了单核苷酸序列分析,从群体角度探讨胰岛素抵抗与胰岛素受体基因多态性的关系。

对象与方法

一、研究对象

研究对象来自1995年建立的“宫内发育与成人疾病”的研究队列人群,即1948~1954年在北京协和医院出生的活产单生子。在签写知情同意后,345名接受流行病学调查和身体检查。

二、研究方法

1. 流行病学问卷调查:职业、体力活动、吸烟、饮酒、个人疾病史、体检前2周内用药情况以及近两年的主要职业及收入等。

2. 身体检查:身高(cm)、体重(kg)、血压(mm Hg, 1 mm Hg = 0.133 kPa)、平均动脉压等。计算体重指数(BMI) = 体重/身高²(kg/m²)。

3. 血生化指标检测:12 h 隔夜禁食,测空腹血浆葡萄糖(FPG)、胰岛素(FIN)、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。血糖用葡萄糖氧化酶法(GOD-PAP),TC和TG用标准酶法、HDL-C和LDL-C用修饰法,应用日立-7170A全自动生化分析仪在北京大学第一医院临床检验中心进行测定。胰岛素采用双抗体夹心放大酶联免疫吸附法(BA-ELISA)测定血浆真胰岛素水平,由北京协和医院内分泌国家重点实验室完成检测。

4. 诊断标准:个体胰岛素抵抗采用稳态模式评估法(homeostasis model assessment, HOMA)^[2,3]的HOMA胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)进行评价,即 $HOMA-IR = (FPG \text{ mmol/L} \times FIN \text{ pmol/L}) / 22.5$, HOMA-IR数值越大表示个体胰岛素抵抗程度越高。以该研究人群HOMA-IR的第75百分位数(1.75)为诊断界点,即HOMA-IR ≥ 1.75者为胰岛

素抵抗, HOMA-IR < 1.75者为非胰岛素抵抗(对照组)。

5. 单核苷酸序列检测:基因组DNA制备:常规蛋白酶K消化法提取研究对象外周血基因组DNA;胰岛素受体基因外显子2的扩增:引物为上游5'-CCC TGA TCC TTC TGA TGC AT(2218~2237 bp);下游5'-GCT TTC TAG AAC AAG GCA CGA(2874~2894 bp);扩增产物长度677 bp^[4];反应体系为10×缓冲液、1.5 mmol/L Mg²⁺、0.2 mmol/L dNTPs、0.1 mmol/L上、下游引物、1 U的Taq DNA聚合酶。反应过程为94℃变性3 min,然后进入25个循环,94℃ 1 min、55℃ 1.5 min、70℃ 2.5 min,扩增产物经0.8%琼脂糖凝胶电泳,与标准分子量序列对照鉴定后,直接送中科开瑞生物芯片有限公司测序。采用Amersham Biosciences公司Megabace 1000测序仪,用Sanger法进行DNA序列测定,为保证测序结果准确,每一样本均从两端各测一次。

6. 统计学分析:采用SPSS 10.0软件进行数据处理与分析。用Hardy-Weinburg平衡法检验基因频率的代表性;各变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异用方差分析,对非正态分布的变量进行数据转换后进行分析,基因型的差异用 χ^2 检验,胰岛素抵抗与基因型及各变量间的关系用logistic模型进行单因素和多因素分析。

结 果

一、胰岛素受体基因EXON2-2257位点单核苷酸序列不同基因型人群的一般特征

测序结果发现,在EXON2-2257位点单核苷酸序列上存在多态性,表现为纯合CC基因型、TT基因型和杂合CT基因型。345人中三种基因型的分布特征:CC基因型237人,占68.70%;TT基因型13人,占3.77%;CT基因型95人,占27.54%。Hardy-Weinburg平衡检验结果,CC基因型的基因频率为0.825,TT基因型的基因频率为0.175, $\chi^2 = 0.2898$,自由度 $v = 3 - 2 = 1$,查表得 $0.5 < P < 0.75$,差异无显著性,表明用此方法估计的CC基因频率和TT基因频率效率较高,获得的数据真实可靠,可

用于进一步分析。因为男性中胰岛素抵抗的比例 (64.4%) 高于女性 (35.6%), $P < 0.05$, $OR = 1.83$, 提示男性发生胰岛素抵抗的危险性是女性的 1.83 倍 (表 1), 所以按照性别分层, 将 EXON2-2257 位点不同基因型 CC、TT 和 CT 人群的表型特征列于表 2。由表 2 可见, 不同基因型人群的 HDL-L、BMI、收缩压和舒张压没有差异。但 CC 基因型人群的 TG、HOMA-IR, 不论男女, 都显著高于 TT、CT 基因型的人群 ($P < 0.05$)。另外, 上述各指标男女之间差异均有显著性, 除 HDL-L 是女性高于男性, 其他指标均为男性高于女性 ($P < 0.05$)。

表1 研究对象中不同性别人群胰岛素抵抗发生情况

性别	胰岛素抵抗组 (%)	对照组 (%)	合计 (%)
男	56 (64.4)	128 (49.6)	184 (53.3)
女	31 (35.6)	130 (50.4)	161 (46.7)
合计	87 (100.0)	258 (100.0)	345 (100.0)

注: $\chi^2 = 5.69$, $P = 0.018$, $OR = 1.83$, 95% CI : 1.11~3.03, 括号内数据为构成比

表2 研究对象中不同基因型人群的表型分布特征 ($\bar{x} \pm s$)

变 量		CC	TT	CT
性别:男/女(合计)		125/112(237)	9/4(13)	50/45(95)
年龄(岁)	男	48.38±1.07	48.33±0.71	48.14±1.16
	女	48.40±1.04	48.25±0.96	48.64±1.17
	合计	48.39±1.05	48.31±0.75	48.38±1.19
TC(mmol/L)	男	3.13±1.57	2.46±1.22	2.74±1.36
	女	2.69±1.48*	2.03±1.31*	2.46±1.42*
	合计	2.92±1.54#	2.32±1.26#	2.61±1.39#
HDL-C(mmol/L)	男	2.16±1.16	2.11±1.06	2.20±1.11
	女	2.41±1.16*	2.53±1.20*	2.51±1.15*
	合计	2.27±1.17	1.08±1.15	2.34±1.15
BMI(kg/m ²)	男	24.82±3.28	25.41±2.51	25.43±2.95
	女	24.25±3.75*	22.65±6.33*	23.94±3.76*
	合计	24.55±3.52	24.56±4.00	24.73±3.42
收缩压(mm Hg)	男	123.33±13.25	121.11±13.49	124.12±13.56
	女	118.82±14.93*	122.25±20.43*	116.65±13.47*
	合计	121.20±14.22	121.46±15.03	120.58±13.96
舒张压(mm Hg)	男	77.27±9.30	79.26±11.32	78.51±9.45
	女	68.77±9.82*	65.17±11.24*	69.52±10.57*
	合计	73.25±10.44	74.92±12.76	74.25±10.92
HOMA-IR	男	1.53±0.80	1.32±0.82	1.36±0.68
	女	1.35±0.74*	0.94±0.58*	1.06±0.52*
	合计	1.45±0.78#	1.20±0.75#	1.21±0.62#

* 男女间比较 $P < 0.05$; # 不同基因型之间比较 $P < 0.05$

表3 胰岛素抵抗与胰岛素受体基因 EXON2-2257 位点基因多态性关系

基因型	胰岛素抵抗组		对照组		χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
	人数	构成比 (%)	人数	构成比 (%)			
TT	2	2.3	11	4.3	1.086	0.297*	0.443(0.10~2.05)
CT	16	18.4	79	30.6	5.228	0.022*	0.493(0.27~0.90)
CC	69	79.3	168	65.1	6.108	0.047**	
合计	87	100.0	258	100.0			

* 与参照组 CC 基因型相比较; ** 行列表的卡方检验

二、胰岛素抵抗与胰岛素受体基因 EXON2-2257 位点基因多态性的关系

1. 胰岛素抵抗与胰岛素受体基因多态性关系: 从表 3 可见, CT 基因型在胰岛素抵抗组的构成比 (18.4%) 显著低于对照组 (30.6%), 而 CC 基因型在胰岛素抵抗组的构成比 (79.3%) 显著高于对照组 (65.1%), $P = 0.022$, $OR = 0.493$; TT 基因型虽然在胰岛素抵抗组的构成比 (2.3%) 低于对照组 (4.3%), 但差异无显著性。

2. 胰岛素抵抗与可能危险因素 logistic 分析: 将与胰岛素抵抗可能有关的研究因素分别代入 logistic 模型进行单因素分析, 结果如表 4 所示, 性别、服用抗高血压药、服用降糖药、TG、HDL-C、BMI、收缩压、舒张压、吸烟、EXON2-2257 位点基因型等因素均与胰岛素抵抗有统计学联系, P 均 < 0.05 , 除性别、HDL-C、EXON2-2257 位点基因型三个因素的 OR 值 < 1 以外, 其他因素的 OR 值均 > 1 。

表4 单因素 logistic 分析

因素	β	$s_{\bar{x}}$	χ^2 值	P 值	OR 值
性别	-0.607	0.256	5.612	0.018	0.545
服用抗高血压药	1.439	0.281	26.228	0.000	4.216
服用降血脂药	8.360	14.966	0.312	0.576	4273.663
服用降糖药	2.752	1.103	6.227	0.013	15.668
TG	2.926	0.421	48.291	0.000	18.658
HDL-C	-5.049	1.054	22.967	0.000	0.006
BMI	0.341	0.047	51.490	0.000	1.406
收缩压	0.043	0.009	22.681	0.000	1.044
舒张压	0.068	0.013	25.989	0.000	1.070
吸烟	0.425	0.135	9.938	0.002	1.530
饮酒	0.207	0.170	1.483	0.223	1.229
EXON2-2257	-0.672	0.308	4.763	0.029	0.511

将 EXON2-2257 位点的三种基因型 CC、TT、CT 设置成亚变量,代入 logistic 模型进行多因素分析。结果发现,如果以 CC 基因型做参照组,CT 基因型组 OR=0.49,即 CT 基因型的人发生胰岛素抵抗的危险性是 CC 基因型者的 0.49 倍 ($P=0.022$, 95% CI 0.27~0.90) 提示 CT 基因型可能是胰岛素抵抗的一个保护性候选基因型。

在分析胰岛素抵抗与 EXON2-2257 位点不同基因型关系的过程中,为控制可能的混杂因素的影响,将单因素分析有统计学意义的变量依次代入 logistic 模型进行多因素 logistic 分析,结果见表 5。

多因素分析结果表明,在调整了其他因素的混杂作用后,服用抗高血压药、TG、BMI 和 EXON2-2257 的 CT 基因型与胰岛素抵抗存在统计学联系,其中 EXON2-2257 的 CT 基因型的 OR 值 < 1,可能是保护性因素,即 CT 基因型的人发生胰岛素抵抗的危险性相对较小,而服用抗高血压药、TG、BMI 的 OR 值 > 1,提示可能是危险因素,即高血压、高甘油

三酯和体重增高者容易发生胰岛素抵抗。

讨 论

目前认为,胰岛素抵抗产生的分子机制大致有三方面的原因:①免疫因素,即循环中存在胰岛素抗体或胰岛素受体的自身抗体;②胰岛素受体基因异常;③胰岛素受体后某些环节障碍。其中所提到的胰岛素受体是细胞表面的一种糖蛋白,是由两个 α 亚单位和两个 β 亚单位所构成的异四聚体 $\alpha_2\beta_2$ 。 α 和 β 亚单位都源于一个共同的单链前体,在成熟过程中由蛋白水解酶剪接而形成分离的 α 、 β 亚单位。人类编码胰岛素受体的基因位于 19 号染色体 P13.2→P13.3,全长超过 130 kb,由 22 个外显子、21 个内含子组成^[5]。第 1~11 外显子编码胰岛素受体基因的 α 亚单位,第 12~22 外显子编码 β 亚单位。当胰岛素与位于膜外的 α 亚单位结合后的信息,通过跨膜的 β 亚单位传到膜内,就会引起受体及其底物发生一系列的磷酸化反应而介导了胰岛素生物效应的发挥。

测序结果发现,胰岛素受体基因第二外显子 2257 位点的单核苷酸表现为不同的基因型,即纯合基因型 CC 和 TT,杂合基因型 CT。一般人口学特征表明,男性发生胰岛素抵抗的相对危险性是女性的 1.83 倍,而且在可能与胰岛素抵抗相关的表型特征上均表现为男性显著高于女性(HDL-C 为女性高于男性),所以在分析胰岛素抵抗与基因型关系时把性别作为主要控制因素进行了调整,以控制其可能的混杂作用。从不同基因型人群的表型特征可以看出,CC 基因型人群的血中 TG 水平、HOMA-IR 值

表5 多因素 logistic 分析

变量	β	$s_{\bar{x}}$	χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
性别	0.218	0.430	0.257	0.612	1.243(0.536~2.886)
服用抗高血压药	0.843	0.385	4.792	0.029	2.323(1.092~4.940)
服用降糖药	2.560	1.566	2.674	0.102	12.938(0.601~278.305)
TG	2.256	0.515	19.158	0.000	9.545(3.476~26.211)
HDL-C	-0.421	1.323	0.101	0.750	0.657(0.049~8.777)
收缩压	-0.026	0.018	2.103	0.147	0.974(0.940~1.009)
舒张压	0.039	0.026	2.323	0.127	1.040(0.989~1.094)
BMI	0.291	0.057	26.110	0.000	1.338(1.196~1.496)
从不吸烟			1.352	0.509	-
目前吸烟	0.436	0.425	1.049	0.306	1.546(0.672~3.558)
曾经吸烟	0.597	0.715	0.697	0.404	1.818(0.447~7.387)
CC 基因型			4.585	0.101	-
CT 基因型	-0.803	0.378	4.513	0.034	0.448(0.214~0.940)
TT 基因型	-0.467	0.860	0.295	0.587	0.627(0.116~3.384)
Constant	-10.911	2.334	21.854	0.000	0.000

均显著高于 TT 基因型和 CT 基因型人群,将研究人群按照 HOMA-IR \geq 75 百分位数分为胰岛素抵抗组和非胰岛素抵抗组(对照组),发现 CT 基因型在胰岛素抵抗组的构成比(18.4%)显著低于对照组(30.6%),而 CC 基因型在胰岛素抵抗组的构成比(79.3%)显著高于对照组(65.1%), $P=0.022$, $OR=0.493$,提示 CT 基因型发生胰岛素抵抗的相对危险性是 CC 基因型者的 0.493 倍,最低 0.27 倍,最高 0.90 倍;TT 基因型虽然在胰岛素抵抗组的构成比(2.3%)低于对照组(4.3%),但 $P=0.297$,差异无显著性,可能与样本例数太少有关;提示 EXON2-2257 位点的 CC 基因型可能是胰岛素抵抗的一个易感基因型,而其突变后的 TT 基因型和杂合的 CT 基因型则有可能是一种保护性改变,这或许可以解释为什么中国人群中胰岛素抵抗的发生频率在总体上要低于西方人群,是否与不同人种间在同一基因位点上的单核苷酸序列存在差异,从而决定了不同人种和群体在疾病易感性上的差异^[6];进一步的 logistic 分析表明,在调整了性别、高血压病史(服用抗高血压药)和糖尿病史(服用降糖药),血清 TG 和 HDL-C 水平、血压、BMI 和吸烟等因素间的相互作用后,相对于 CC 基因型而言,CT 基因型的人发生胰岛素抵抗的相对危险性仍 <1 ($OR=0.448$, $P=0.034$),仍然是一个保护性的基因型,而 TT 基因型与 CC 基因型的差异无显著性,可能是由于本次研究样本量较小,TT 基因型的人只有 13 例所致。

目前研究认为,胰岛素受体基因突变可以通过减少细胞表面胰岛素受体数目或者削弱胰岛素受体的正常功能而导致胰岛素抵抗。 α 亚单位有抑制 β 亚单位上的酪氨酸激酶活性作用,只有当 α 亚基与胰岛素结合后,引起胰岛素受体构型发生改变,才能解除 α 亚基的这种抑制作用,从而使细胞内的某些蛋白质酪氨酸残基磷酸化,同时也使 β 亚基上的酪氨酸自身磷酸化,使细胞基质磷酸化。通过这些途径传递信号发挥胰岛素作用^[7]。参与编码 α 亚单位的胰岛素受体基因第 2 外显子所编码的序列可能与胰岛素的高亲和力有关,发生在第二外显子区及 α 亚单位 N 末端的突变都可能使突变受体与胰岛素的亲和力下降^[8]。如位于 α 亚单位的 Arg86Pro、Lys460Glu、Gln672AM、Arg252His 和 Asn281 缺失

等都严重影响受体与胰岛素的亲和力^[9,10]。正常情况下,胞浆内的酸性环境(pH 5.5)可促进胰岛素与其受体解离,而某些突变可破坏此酸性环境,使得胰岛素不易从受体上解离而抑制受体再循环,同时受体-配体复合物引发吞饮作用使胰岛素受体降解,造成严重的胰岛素抵抗^[11]。但依据本次研究结果,呈多态性表现的 2257 位点编码的苏氨酸是一种极性氨基酸,推断 EXON2-2257 位点核苷酸序列的改变似乎可以增强受体与胰岛素的亲和力,解除 α 亚单位对 β 亚单位上的酪氨酸激酶活性的抑制作用,从而促进胰岛素生物效应的发挥,即 EXON2-2257 位点的 CT 基因型可能是胰岛素抵抗的一个保护性候选基因。

(本研究得到北京协和医院内分泌国家重点实验室吴从愿和黎明、北京大学第一医院临床检验中心李淑葵和董盛华同志的大力支持与帮助,深表感谢)

参 考 文 献

- 1 Domenico A. Molecular defects of the insulin receptor gene. *Diabetes Metabolism Review*, 1995, 11:47-62.
- 2 Haffner SM, Miettinen H, Stern M. The homeostasis model in the San Antonio heart study. *Diabetes Care*, 1997, 20:1087-1092.
- 3 贾伟平,项坤三,陆俊茜,等. 中国人糖耐量异常与胰岛素抵抗和胰岛素分泌. *中国糖尿病杂志*, 2000, 8:67-71.
- 4 Seino S, Seino M, Bell GI. Human Insulin-Receptor Gene. *Diabetes*, 1990, 39:123-128.
- 5 Seino S, Seino M, Bell GI. Human Insulin-Receptor Gene. *Diabetes*, 1990, 39:129-133.
- 6 朱平. 人类基因组计划和基因图谱. 见:朱平,主编. 临床分子遗传学. 北京:北京医科大学出版社, 2002. 59-64.
- 7 王文娟. NIDDM 致病候选基因的分子流行病学研究进展. 国外医学内分泌学分册, 1997, 17:180-183.
- 8 庞莉. 胰岛素受体基因变异与胰岛素抵抗. 国外医学内分泌学分册, 1997, 17:177-180.
- 9 Longo N, Langley SD, Still MJ. Roles of arginine 86 of the insulin receptor in insulin binding and activation of glucose transport. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1998, 1402:86-94.
- 10 张颖冬,石铸. 胰岛素受体基因多态性与脑血管病. 国外医学脑血管疾病分册, 2000, 8:67.
- 11 Cama A, Sierra ML, Kadoweki T, et al. Two mutant alleles of the insulin receptor gene in a family with a genetic form of insulin resistance: a 10 base pair deletion in exon 1 and a mutation substituting serine for asparagine-462. *Hum Genet*, 1995, 95:174-182.

(收稿日期:2003-02-09)

(本文编辑:尹廉)