

# 中国人 $\text{Ea}$ 型高脂蛋白血症载脂蛋白 E 基因多态性的研究

张雪梅, 刘秉文, 白怀, 方定志, 吴兆丰, 张蓉

(华西医科大学载脂蛋白研究室, 四川省成都市 610041)

[关键词]  $\text{Ea}$  型高脂蛋白血症; 载脂蛋白 E; 等位基因; 基因型; 流行病学; 中国人

[摘要] 为探讨中国人  $\text{Ea}$  型高脂蛋白血症患者载脂蛋白 E 基因多态性及其与血脂和载脂蛋白水平的关系, 采用聚合酶链反应-限制片段长度多态性法, 分别对 87 例  $\text{Ea}$  型高脂蛋白血症患者及 230 例血脂正常者的载脂蛋白 E 基因型、空腹血脂及载脂蛋白 A<sub>IV</sub>、A<sub>I</sub>、B<sub>100</sub>、C<sub>I</sub>、C<sub>II</sub> 和 E 进行了全面分析。结果发现,  $\text{Ea}$  型高脂蛋白血症患者的血清甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇, 以及载脂蛋白 B<sub>100</sub>、C<sub>I</sub>、C<sub>II</sub> 和 E 水平较对照组显著升高 ( $P < 0.01$ ); 血清载脂蛋白 E/C<sub>II</sub> 比值显著降低 ( $P < 0.05$ )。  $\text{Ea}$  型高脂蛋白血症组与对照组载脂蛋白 E 基因型及等位基因频率分布均以 E3/3 和 E3 最高,  $\text{Ea}$  型高脂蛋白血症组的 E4 等位基因有增高的趋势, 而 E2 等位基因有降低的趋势 ( $P > 0.05$ )。携带 E2 等位基因组血清载脂蛋白 E 水平较 E3/3 基因型组显著升高, 而携带 E4 等位基因组血清载脂蛋白 E 水平较 E3/3 基因型及携带 E2 等位基因组显著降低 ( $P < 0.001$ )。此结果提示, E2 及 E4 等位基因与  $\text{Ea}$  型高脂蛋白血症患者的血清载脂蛋白 E 水平有关。

[中图分类号] R181.32

[文献标识码] A

## Study on Apolipoprotein E Gene Polymorphism in Chinese Type $\text{Ea}$ Hyperlipoproteinemia

ZHANG Xue-Mei, LIU Bing-Wen, BAI Huai, FANG Ding-Zhi, WU Zhao-Feng, and ZHANG Rong

(Apolipoprotein Research Unit, West China University of Medical Science, Chengdu 610041, China)

**MeSH** Hyperlipoproteinemia, Type  $\text{Ea}$ ; Apolipoprotein E; Allele; Polymerase Chain Reaction; Polymorphism, Restriction Fragment Length; Epidemiology; Chinese

**ABSTRACT** **Aim** To study apolipoprotein (apo) E polymorphism and its relationship with plasma lipids and apolipoproteins in Chinese patients with type  $\text{Ea}$  hyperlipoproteinemia. **Methods and Subjects** Apo E genotype were assayed by polymerase chain reaction (PCR) - restriction fragment length polymorphism (RFLP), serum lipids were determined by enzyme method and apolipoproteins were measured by radial immunodiffusion assay in 87 type  $\text{Ea}$  hyperlipoproteinemia patients whose fasting serum lipids levels were TG  $\leq 1.82$  mmol/L, TC  $\geq 6.21$  mmol/L and 230 healthy subjects whose fasting serum lipids levels were TG  $\leq 1.82$  mmol/L, TC  $< 6.21$  mmol/L from a population of Chinese Han nationality in Chengdu area. **Results** Compared with the control group the values of serum TG, TC, HDLC, LDLC, nHDL, apo B<sub>100</sub>, apo C<sub>I</sub>, apo C<sub>II</sub> and apo E levels in patients with type  $\text{Ea}$  hyperlipoproteinemia were significantly increased ( $P < 0.01$ ) and the values of apo E/C<sub>II</sub> ratio were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). Apo E3/3 genotype and allele E3 frequency in type  $\text{Ea}$  hyperlipoproteinemia group and the control group were both the highest. Allele E4 frequency in type  $\text{Ea}$  hyperlipoproteinemia group was tended to increase than that in the control group and allele E2 frequency was tended to decrease ( $P > 0.05$ ). In type  $\text{Ea}$  hyperlipoproteinemia group the genotype of apo E2 was with higher serum apo E levels compared with the genotype of apo E3, and the genotype of apo E4 was with lower serum apo E levels than those in genotypes E3 and E2 ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** Apo E gene polymorphism was associated with serum apo E levels in type  $\text{Ea}$  hyperlipoproteinemia.

$\text{Ea}$  型高脂蛋白血症简称  $\text{Ea}$  型高脂血症, 它是

[基金项目] 国家自然科学基金(39770322)资助

[作者简介] 张雪梅, 女, 1973 年 12 月出生, 华西医大学生物化学教研室, 1997 级硕士研究生。刘秉文, 男, 1930 年 12 月出生, 四川省梓潼县人, 生物化学和分子生物学教授, 博士研究生导师, 本文通讯作者。

我国一类较常见的高脂血症。大量的流行病学、临床病理学及动物实验证明, 血浆总胆固醇 (total cholesterol, TC) 升高是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 性疾病如冠心病 (coronary heart disease, CHD) 和脑卒中的主要危险因素。 $\text{Ea}$  型高脂血症的发病机制尚未阐明。近年来发现某些基因如载脂蛋白

B100, 低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL) 受体的基因缺陷或缺乏可导致  $\text{Ea}$  型高脂血症<sup>[1,2]</sup>。载脂蛋白 E 是血浆中调节机体脂类代谢的主要载脂蛋白之一, 是脂蛋白与多种脂蛋白受体结合的配体, 在乳糜微粒(CM)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL) 及其残骸(富含 TG 的  $\beta$ -VLDL) 的代谢中起重要作用。本文对成都地区  $\text{Ea}$  型高脂血症患者及血脂正常者的载脂蛋白 E 基因多态性及其与血脂和载脂蛋白水平的关系进行分析, 旨在探讨载脂蛋白 E 基因多态性是否与  $\text{Ea}$  型高脂血症发病有关, 为进一步研究中国人  $\text{Ea}$  型高脂血症发病的分子遗传学基础提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象及分组

1.1.1  $\text{Ea}$  型高脂血症组 选择空腹 12~14 h 后血清甘油三酯(triglyceride, TG)  $\leq 1.82$  mmol/L, TC  $\geq 6.21$  mmol/L 的成年高脂血症患者 87 例。其中男性 39 例, 女性 48 例, 年龄 30~70 岁, 平均  $57.5 \pm 12.6$  岁。

1.1.2 对照组 230 例血脂正常者, 空腹血清 TG  $\leq 1.82$  mmol/L, TC  $< 6.21$  mmol/L。其中男性 129 例, 女性 101 例, 年龄 30~70 岁, 平均  $51.3 \pm 10.3$  岁。经询问病史和体格检查, 排除心、肺、肝、肾及内分泌疾病。所有对象主要选自成都地区华西医科大学、四川大学和四川师范大学的教职员, 少部分为体检者, 均为汉族。

### 1.2 血基因组 DNA 分离

抽取空腹 12~14 h 后的静脉血 1 mL, EDTA 抗凝。按微量全血提取法提取基因组 DNA<sup>[3]</sup>,  $-20^\circ\text{C}$  保存备用。

### 1.3 载脂蛋白 E 基因的扩增

引物为 5'-AACAACTGACCCCGGTGGCG-3', 5'-ATGGCGCTGAGGCCGCGCTC-3'<sup>[4]</sup> (由北京赛百盛生物技术公司合成)。聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR) 总体积为 30  $\mu\text{L}$ , 包括 1  $\mu\text{L}$  基因组 DNA, 200  $\mu\text{mol/L}$  dNTP, 引物 30 pmol/L, 1 u 的 Taq 酶, 10% 的二甲亚砷, 1.5 mmol/L  $\text{MgCl}_2$ 。反应在 DNA 热循环仪(Biometra UNO  $\text{E}$ ) 上进行, 预变性  $97^\circ\text{C}$  3 min, 变性  $95^\circ\text{C}$  40 s, 退火  $65^\circ\text{C}$  30 s, 延伸  $72^\circ\text{C}$  30 s, 30 个循环; 最后  $72^\circ\text{C}$  2 min。取 10  $\mu\text{L}$  PCR 产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳, 溴乙胺染色 20 min, 紫外光下观察, 照相。

### 1.4 载脂蛋白 E 基因型鉴定

在 PCR 扩增产物中加入 5 u 限制性内切酶 Hind iv(Hha iv 的同工酶),  $37^\circ\text{C}$  保温 4 h。酶切产物加入 8% 聚丙烯酰胺凝胶板样品槽中, 200 V 电压下垂直电泳 1 h 后, 溴乙胺染色 20 min, 紫外光下观察, 照相。

### 1.5 血脂分析

血清 TC、TG 和(高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDLC) 按酶法测定(北京中生生物技术公司试剂盒)。载脂蛋白 B100、载脂蛋白 A iv、A  $\text{C}$   $\text{E}$   $\text{C}$   $\text{E}$  和载脂蛋白 E 按单向免疫扩散法测定, 试剂盒由本室研制<sup>[5]</sup>, nHDLC 用“nHDLC = TC - HDLC”计算<sup>[6]</sup>, LDLC 按公式“LDLC = TC - HDLC - TG/2.19”(TG  $< 4.52$  mmol/L 者) 计算<sup>[7]</sup>。

### 1.6 统计学方法

基因频率采用基因计数法, 等位基因频率比较用卡方检验, 血脂水平之间的比较用  $t$  检验, 两组中不同载脂蛋白 E 表型亚组的血脂与载脂蛋白水平采用方差检验;  $P < 0.05$  为有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 载脂蛋白 E 基因分型结果

与分子质量 Marker 带比较, 聚合酶链反应(PCR) 特异扩增的载脂蛋白 E 基因片段为 299 bp 的片段(这一片段含有载脂蛋白 E 三种异构体在其氨基酸序列的第 112 位和第 158 位变异部分的基因)。聚丙烯酰胺凝胶电泳发现载脂蛋白 E 各基因型的特异酶切片段组合为: 与分子质量 Marker 带比较, E2/2 型为 91 bp、83 bp 和 61 bp; E3/3 型为 91 bp、61 bp、48 bp 和 35 bp; E4/4 型为 72 bp、61 bp、48 bp 和 35 bp; E2/3 型为 91 bp、83 bp、61 bp、48 bp 和 35 bp; E2/4 型为 91 bp、83 bp、72 bp、61 bp、48 bp 和 35 bp; E3/4 型为 91 bp、72 bp、61 bp、48 bp 和 35 bp。

### 2.2 血脂与载脂蛋白水平

由表 1 (Table 1) 可见,  $\text{Ea}$  型高脂血症组血清 TC、LDLC 和 nHDLC 水平较对照组分别增加 37%、52% 和 46% ( $P < 0.001$ ), 其血清 TG 和 HDLC 水平在正常范围内增高, 而 TG/HDLC 比值与对照组无差异;  $\text{Ea}$  型高脂血症组的 BMI 与对照组无差异, 其血清载脂蛋白 B100 和载脂蛋白 C  $\text{E}$  水平分别增加 22% 和 34%, 而血清载脂蛋白 C  $\text{E}$  及载脂蛋白 E 水平各有升高( $P < 0.001$ ), 载脂蛋白 E/载脂蛋白 C  $\text{E}$  比值则降低 10% ( $P < 0.05$ )。

### 2.3 载脂蛋白 E 基因型和等位基因频率分布

在  $\text{Ea}$  型高脂血症患者中检查到四种载脂蛋白

E 基因型(表 2, Table 2), 分别为 E2/3、E2/4、E3/3 和 E3/4, 以 E3/3 型最为常见, 而 E2/3 和 E2/4 型较为

表 1  $\text{Ea}$  型高脂血症患者的血脂及载脂蛋白水平

Table 1 Serum lipids and apolipoprotein levels in patients with type  $\text{Ea}$  hyperlipoproteinemia ( $\bar{x} \pm s$ )

Index	Control( <i>n</i> = 230)	$\text{Ea}$ HL( <i>n</i> = 87)
Age (year)	51.3 $\pm$ 10.3	57.5 $\pm$ 12.6 <sup>b</sup>
Sex (M+ F; <i>n</i> )	101+ 129	39+ 48
Weight (kg)	46.7 $\pm$ 27.1	54.1 $\pm$ 19.4 <sup>c</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.9 $\pm$ 4.0	23.2 $\pm$ 3.7
DM ( <i>n</i> , %)	0(0%)	8(9%) <sup>b</sup>
TG (mmol/L)	1.17 $\pm$ 0.35	1.32 $\pm$ 0.33 <sup>b</sup>
TC (mmol/L)	5.07 $\pm$ 0.64	6.93 $\pm$ 0.57 <sup>c</sup>
HDLC (mmol/L)	1.32 $\pm$ 0.27	1.45 $\pm$ 0.32 <sup>c</sup>
LDLC (mmol/L)	3.18 $\pm$ 0.59	4.84 $\pm$ 0.63 <sup>c</sup>
nHDLc (mmol/L)	3.74 $\pm$ 0.62	5.47 $\pm$ 0.64 <sup>c</sup>
Apo A iv (mg/L)	1304 $\pm$ 232	1335 $\pm$ 215
Apo A $\text{E}$ (mg/L)	279 $\pm$ 46	291 $\pm$ 53
Apo B100 (mg/L)	776 $\pm$ 115	947 $\pm$ 182 <sup>c</sup>
Apo C $\text{E}$ (mg/L)	45.2 $\pm$ 15.3	57.9 $\pm$ 15.0 <sup>c</sup>
Apo C $\text{E}$ (mg/L)	109.6 $\pm$ 28.4	146.3 $\pm$ 85.4 <sup>c</sup>
Apo E (mg/L)	41.7 $\pm$ 9.7	48.7 $\pm$ 13.3 <sup>c</sup>
Apo E/C $\text{E}$	0.40 $\pm$ 0.13	0.36 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>
TG/HDLC	0.95 $\pm$ 0.41	0.97 $\pm$ 0.36

DM is the abbreviation of diabetes mellitus. a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , c:  $P < 0.001$ , compared with control group.

罕见。 $\text{Ea}$  型高脂血症患者的等位基因  $\text{E}2$  有降低的趋势而等位基因  $\text{E}4$  则有增高的趋势。

表 3 对照组和  $\text{Ea}$  高脂血症组不同载脂蛋白 E 基因型亚组血脂与载脂蛋白水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Serum Lipids and apolipoprotein levels in different subgroup of apoE genotype in control and type  $\text{Ea}$  hyperlipoproteinemia

Index	Control			$\text{Ea}$ HL		
	$\text{E}2$	$\text{E}3$	$\text{E}4$	$\text{E}2$	$\text{E}3$	$\text{E}4$
	(E2/2+ E2/3+ E2/4)	(E3/3)	(E2/4+ E3/4+ E4/4)	(E2/2+ E2/3+ E2/4)	(E3/3)	(E2/4+ E3/4+ E4/4)
<i>n</i>	29	165	37	5	64	19
TG (mmol/L)	1.4 $\pm$ 0.3 <sup>a</sup>	1.1 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.4
TC (mmol/L)	5.0 $\pm$ 0.5	5.1 $\pm$ 0.6	5.0 $\pm$ 0.6	6.5 $\pm$ 0.1	7.0 $\pm$ 0.6	6.8 $\pm$ 0.5
HDLC (mmol/L)	1.3 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.4	1.5 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.3
LDLC (mmol/L)	3.0 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	3.2 $\pm$ 0.6	3.2 $\pm$ 0.5	4.3 $\pm$ 0.4	4.9 $\pm$ 0.7	4.8 $\pm$ 0.5
nHDLc (mmol/L)	3.6 $\pm$ 0.5	3.8 $\pm$ 0.6	3.7 $\pm$ 0.5	5.0 $\pm$ 0.4	5.5 $\pm$ 0.7	5.5 $\pm$ 0.5
Apo A iv(mg/L)	1325 $\pm$ 281	1307 $\pm$ 224	1289 $\pm$ 226	1246 $\pm$ 186	1340 $\pm$ 223	1342 $\pm$ 189
Apo A $\text{E}$ (mg/L)	287 $\pm$ 49	279 $\pm$ 46	274 $\pm$ 46	273 $\pm$ 60	291 $\pm$ 57	293 $\pm$ 37
Apo B100 (mg/L)	764 $\pm$ 99	774 $\pm$ 117	799 $\pm$ 119	787 $\pm$ 146	944 $\pm$ 179	995 $\pm$ 177
Apo C $\text{E}$ (mg/L)	48 $\pm$ 19	44 $\pm$ 14	48 $\pm$ 16	58 $\pm$ 19	58 $\pm$ 14	58 $\pm$ 31
Apo C $\text{E}$ (mg/L)	112 $\pm$ 30	110 $\pm$ 28	108 $\pm$ 30	139 $\pm$ 52	151 $\pm$ 97	130 $\pm$ 31
Apo E (mg/L)	52 $\pm$ 14 <sup>a</sup>	41 $\pm$ 8	39 $\pm$ 9	54 $\pm$ 14 <sup>a</sup>	51 $\pm$ 14	41 $\pm$ 8 <sup>a</sup>
Apo E/C $\text{E}$	0.49 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	0.39 $\pm$ 0.12	0.39 $\pm$ 0.11	0.40 $\pm$ 0.09	0.37 $\pm$ 0.11	0.34 $\pm$ 0.10
TG/HDLC	1.11 $\pm$ 0.36	0.92 $\pm$ 0.41	0.99 $\pm$ 0.39	1.09 $\pm$ 0.45	0.93 $\pm$ 0.33	1.05 $\pm$ 0.41

a:  $P < 0.05$ , compared with  $\text{E}3$  or  $\text{E}4$  subgroup in control and type  $\text{Ea}$  hyperlipoproteinemia group

## 2.4 $\text{Ea}$ 型高脂血症患者各载脂蛋白 E 基因型之间的血脂与载脂蛋白的比较

由表 3(Table 3) 可见,  $\text{Ea}$  型高脂血症携带等位基因  $\text{E}2$  者血清载脂蛋白 E 水平较携带等位基因  $\text{E}3$  者显著升高( $P < 0.05$ ), 携带等位基因  $\text{E}4$  者血清载脂蛋白 E 水平较携带等位基因  $\text{E}3$  者显著降低( $P < 0.05$ )。

表 2 对照组及  $\text{Ea}$  高脂血症组载脂蛋白 E 基因型及等位基因频率分布

Table 2 Frequency distribution of apoE genotypes and alleles in type  $\text{Ea}$  hyperlipoproteinemia group and control groups

Genotypes	Control		$\text{Ea}$ HL	
	Case	Frequency( % )	Case	Frequency( % )
E2/2	2	0.9	0	0
E2/3	26	11.3	4	4.6
E3/3	165	71.7	64	76.3
E3/4	35	15.2	18	20.7
E4/4	1	0.4	0	0
E2/4	1	0.4	1	1.1
Total	230	100.0	87	100.0
Allele				
$\text{E}2$		0.0674		0.0287
$\text{E}3$		0.8500		0.8621
$\text{E}4$		0.0826		0.1092

Chi- Squarean alysis:  $P > 0.05$

### 3 讨论

载脂蛋白 E 主要分布于血浆 CM、VLDL 及其残粒中,它既是 LDL 受体的配基,也是肝细胞膜 CM、VLDL 残粒及含载脂蛋白 E 的 HDL 受体的配基,在血浆脂蛋白的代谢中发挥重要作用。载脂蛋白 E 在人群中主要有 3 种异构体,即野生型的载脂蛋白 E3(Cys112, Arg158) 和载脂蛋白 E2(Arg158 → Cys)、载脂蛋白 E4(Cys112 → Arg)。载脂蛋白 E 不同异构体与肝细胞膜 LDL 受体结合能力不同。肝细胞 LDL 受体主要结合与摄取 LDL,但它也可与含载脂蛋白 E 的 CM 及 VLDL 残粒结合,使之进入细胞进行分解。由于载脂蛋白 E2 异构体不能与 LDL 受体结合,致使 CM 及 VLDL 及其残粒不能被肝脏摄取,导致血浆 VLDL 水平上升。同时由于 VLDL 转变为 LDL 减少,导致肝细胞 LDL 受体上升调节,肝细胞摄取 LDL 增加,使血浆中 LDL 水平进一步降低,这可能是载脂蛋白 E2 异构体携带者血 TG 升高及 LDLC 下降的重要原因;而载脂蛋白 E4 异构体与 LDL 受体亲和力较载脂蛋白 E3 异构体高,则含有载脂蛋白 E4 的 VLDL 及其残粒与 LDL 受体结合增加,肝脏摄取 VLDL 增加,致使载脂蛋白 E4 携带者血 VLDL 减少,导致血 TG 下降,LDL 及总胆固醇增加。

然而本研究结果并无直接证据表明载脂蛋白 E 基因多态性与  $\text{Ea}$  型高脂血症患者的血 TG、TC 及 LDLC 水平相关,仅发现  $\text{Ea}$  型高脂血症携带等位基因  $\text{E2}$  者载脂蛋白 E 水平较携带等位基因  $\text{E3}$  者显著升高,携带等位基因  $\text{E4}$  者的载脂蛋白 E 水平较携带等位基因  $\text{E3}$  者显著降低。由于载脂蛋白 E 是 VLDL 的主要组成蛋白质,这可能是携带等位基因  $\text{E2}$  者 VLDL 增加而携带等位基因  $\text{E4}$  者 VLDL 减少的结果引起的。

最近研究发现,载脂蛋白 E2 不能与肝脏 LDL 受体结合,但却可以与肝脏 DissE 间隙种硫酸肝素蛋白聚糖(heparin sulfate proteoglycans, HSPG) 结合,其与 HSPG 的亲和力为载脂蛋白 E3 的 50~ 90%,含载脂蛋白 E2 的脂蛋白可通过 HSPG 途径被肝脏清

除<sup>[8]</sup>,因此仅有 5% 的载脂蛋白 E2 纯合子血 TC 才有改变。本研究未发现携带载脂蛋白 E2 等位基因者血 TG、TC 和 LDLC 的改变,可能与此有关。Aguilar 等对美国土著居民的研究发现,在非西方化膳食的人群中  $\text{E4}$  等位基因与血浆 LDLC 及 TC 水平的升高不相关<sup>[9]</sup>,与我们的结果一致。

[致谢] 本室张荣爵实验师,徐燕华及姚佳同学在血脂、及载脂蛋白测定中作了大量工作,谨此致谢。

### 参考文献

- [1] Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, et al. Familial defective apolipoprotein B100: A mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia [J]. *J Lipid Res*, 1990, **3**: 1 337- 349
- [2] Grundy SM, Vega GL. Cause of high blood cholesterol [J]. *Circulation*, 1990, **81**: 412- 427
- [3] 杨瑞馨,林万明,吴卫星. PCR 标本的制备 [M]. 见:林万明主编. PCR 技术操作和应用指南. 北京:人民军医出版社, 1995; 33- 34
- [4] Richard P, Thomas G, Zulueta MPD, et al. Common and rare genotypes of human apolipoprotein E determined by specific restriction profiles of polymerase chain reaction- amplified DNA [J]. *Clin Chem*, 1994, **40**(1): 24- 29
- [5] 刘秉文. 血清载脂蛋白的免疫测定及临床应用 [M]. 见:王克勤主编. 脂蛋白与动脉粥样硬化. 北京:人民卫生出版社, 1995, 359- 360
- [6] Frost PH, Havel RJ. Rational for use of non- high- density lipoprotein cholesterol rather than low- density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy [J]. *Am J Cardiol*, 1998, **81**(4A): 26B- 31B
- [7] Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low- density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge [J]. *Clin Chem*, 1972, **18**(6): 499- 502
- [8] Mahley RW, Ji ZS. Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell- surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E [J]. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 101- 106
- [9] Aguilar CA, Talavera G, Ordovas JM, et al. The apolipoprotein E4 allele is not associated with an abnormal lipid profile in a Native American population following its traditional lifestyle [J]. *Atherosclerosis*, 1999, **142**: 409- 414

(此文 2000- 06- 27 收到, 2000- 12- 10 修回)

(此文编辑 文玉珊, 胡必利)