

## 内源性高甘油三酯血症患者载脂蛋白 A iv 基因 MspI 酶切位点多态性

朱红, 刘宇, 白怀, 刘秉文

(华西医科大学载脂蛋白研究室及生物化学教研室, 成都 610041)

[关键词] 高甘油三酯血症, 内源性; 载脂蛋白 A iv 基因; MspI; 多态性, 限制片段

[摘要] 探讨中国人内源性高甘油三酯血症患者载脂蛋白 A iv 基因 MspI 酶切位点变异频率及其对血脂、载脂蛋白水平的影响。应用多聚酶链反应对成都地区汉族 255 例正常人和 134 例内源性高甘油三酯血症患者 apoA iv 基因启动子(-78 bp)及内含子 I(+83 bp)两个 MspI 限制性片段多态性进行分析。内源性高甘油三酯血症组及对照组载脂蛋白 A iv 基因 MspI 的多态性以 G/G 基因型占优势。载脂蛋白 A iv 基因启动子区 MspI 酶切位点 A 等位基因频率内源性高甘油三酯血症组显著高于对照组(0.350 比 0.273,  $P < 0.05$ ), 并显著高于欧美的白种人(0.300 vs 0.120 ~ 0.191,  $P < 0.01$ ), 而 +83 bp T 等位基因则未见差异。在所研究对象中具有 A/A 基因型者血清甘油三酯水平、甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值及载脂蛋白 C<sub>Ⅲ</sub>水平较具有 G/G 及 G/A 基因型者显著升高( $P < 0.05$ ), 血清载脂蛋白 C<sub>Ⅲ</sub>水平有增加趋势( $P > 0.05$ )。载脂蛋白 A iv 基因启动子(-78 bp)MspI 酶切位点的突变与中国人内源性高甘油三酯血症有一定关联, 载脂蛋白 A iv 基因 A/A 基因型对血清甘油三酯、载脂蛋白 C<sub>Ⅲ</sub>水平及甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值的升高有一定影响。

[中图分类号] R589.2

[文献标识码] A

### Apolipoprotein A iv Gene MspI Polymorphism in Relation to Endogenous Hypertriglyceridemia in Chinese Population

ZHU Hong, LIU Yu, BAI Huai, and LIU Bing-Wen

(Apolipoprotein Research Unit and Department of Biochemistry, School of Basic Medical Sciences, West China University of Medical Sciences, Chengdu 610041, China)

**Mesh** Hypertriglyceridemia, Endogenous; Apolipoprotein A iv Gene; MspI; Polymorphism, Restriction Fragment Length  
**ABSTRACT** **Aim** To investigate the frequency of variant at MspI Sites of apoA iv gene and its relation to endogenous hypertriglyceridemia (HTG) in Chinese population. **Methods** The restriction fragment length polymorphisms (RFLPS) at two MspI sites in the 5' end at -78 bp and +83 bp of apolipoprotein A iv gene were studied using PCR in 134 endogenous hypertriglyceridemics and 255 healthy subjects from a population of Chinese Han nationality in Chengdu area. The loci included MspI 1 (promoter region, -78 bp) and MspI 2 (intron 1, +83 bp) sites. **Results** Both in HTG group and control group, G/G genotype were the most frequent one, the frequencies of rare A alleles at -78 bp of apoA iv gene in Chengdu were significantly higher than those in American and European Caucasians (0.300 vs 0.120~0.191,  $P < 0.01$ ), and the frequency of rare A allele in HTG group was significantly higher than that in the control group (0.350 vs 0.273,  $P < 0.05$ ). But no differences were found in the frequency of rare T allele for +83 bp. Both in the HTG group and control group, subjects with A/A had a higher serum mean concentration of TG, apoC<sub>Ⅲ</sub> and higher serum TG/HDLC ratio compared with the subjects with the genotypes G/A and G/G ( $P < 0.05$ ), and the serum apoC<sub>Ⅲ</sub> had a tendency to increase ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** These results suggest that only the MspI 1 RFLP at -78 bp of apoA iv gene is associated with endogenous hypertriglyceridemia to some extent in Chinese population.

内源性高甘油三酯血症 (hypertriglyceridemia, HTG), 即 Ⅲ型高脂蛋白血症, 是我国发病率较高的

一类高脂血症, 与冠心病、脑动脉硬化及糖尿病关系密切, 在血清极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, vLDL) 及甘油三酯 (triglyceride, TG) 显著升高的同时常伴有高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 的下降及载脂蛋白含

[基金项目] 国家自然科学基金 (批准号 39770322) 资助

[作者简介] 朱红, 女, 1967 年出生, 生物化学专业硕士, 讲师。刘秉文, 男, 教授, 博士研究生导师, 课题负责人。

量异常<sup>[1]</sup>,其发病机制尚未阐明,有环境因素,也有遗传因素。大量流行病学研究表明,血 TG 升高是冠心病发病的独立危险因素<sup>[2]</sup>,而 HDLC 及载脂蛋白 A iv 水平与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)和冠心病呈负相关。载脂蛋白 A iv 是 HDL 的主要结构蛋白,在脂类的运输中起重要作用,此外,载脂蛋白 A iv 是卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)的激活剂,可促进血浆 HDL 从外周组织接收游离的胆固醇转变成胆固醇酯参与胆固醇的逆向转运。载脂蛋白 A iv 基因与载脂蛋白 C<sup>Ⅲ</sup>及 A<sup>Ⅴ</sup>基因相邻成簇位于第 11 号染色体长臂(11q13qter),由 3 个内含子和 4 个外显子组成<sup>[3]</sup>,九十年代初发现载脂蛋白 A iv 基因启动子-78 bp 核苷酸由 G<sup>→</sup>A 突变可破坏 MspI 酶切位点,以后又发现内含子 I+83 bp 由 C<sup>→</sup>T 的突变可破坏另一 MspI 酶切位点<sup>[4,5]</sup>。已有研究表明,载脂蛋白 A iv 基因-78 bp 多态性位点突变可影响血清 HDL 和载脂蛋白 A iv 水平<sup>[6]</sup>。本研究从遗传角度对载脂蛋白 A iv 基因这两个位点的突变是否与 HTG 患者血清 HDLC 及载脂蛋白 A iv 的降低有关,是否对其它血脂及载脂蛋白水平有影响进行了研究。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

高甘油三酯血症组选择空腹 12~14 h 血清 TG  $\geq 2.26$  mmol/L, TC < 6.21 mmol/L 的高脂血症患者 134 例,其中男性 95 例,女性 39 例,年龄 30~70 岁(平均 54.7 $\pm$ 12.6 岁)。

对照组选择空腹 12~14 h 血清 TG < 1.82 mmol/L, TC < 6.21 mmol/L 的血糖含量正常者 255 例,其中男性 147 例,女性 108 例,年龄 30~70 岁(平均 51.7 $\pm$ 10.9 岁)。

以上两组均排除心、肺、肾及内分泌疾病,主要选自成都地区教师,少部分为体检者,均为汉族。

### 1.2 血 DNA 分离

按微量 DNA 全血法<sup>[7]</sup>提取基因组 DNA,溶于 TE 缓冲液,-20℃保存备用。

### 1.3 多聚酶链反应

多聚酶链反应引物由白怀博士提供<sup>[5]</sup>。P1:5'-AGGGACAGAGCTGATCCTTGAAGCTCTTAA-3', P2:5'-TTAGGGGACACCTACCCGTCAGGAAGAGCA-3',扩增载脂蛋白 A iv 基因片段长度为 432 bp,包括两个 MspI 多态性位点(M1 及 M2)和 1 个 MspI 位点(M3)。

2.5 nmol/L MgCl<sub>2</sub>, 2.5  $\mu$ L DNA, 1 u Taq DNA 聚

合酶,引物各 1  $\mu$ mol/L, 2 mmol/L dNTP,总体积为 50  $\mu$ L 和 10 $\times$  反应缓冲液(以上试剂购于上海生工生物工程公司及成都同正生物技术有限公司)。反应液混匀后在 PCR 扩增仪(Biometra UNO<sup>®</sup>)中进行热循环,96℃ 1 min, 60℃ 1 min, 72℃ 1 min 进行 35 个循环;72℃ 7 min 结束 PCR 反应。取 10  $\mu$ L PCR 扩增产物于 2% 琼脂糖凝胶上 200 V 电泳 1 h,在紫外灯下拍照,产物为 432 bp 扩增片段。

### 1.4 扩增 DNA 片段的酶切与鉴定

取扩增产物 12  $\mu$ L,加入 20 u MspI 内切酶(上海生工生物工程公司),37℃ 消化过夜,将全部酶切产物加缓冲液,8% 聚丙烯酰胺凝胶 200 V 下电泳 1 h,0.5 mg/L 溴乙锭染色 20 min,在紫外透射仪下观察 DNA 带并照相。PCR 扩增产物存在 3 个 MspI 酶切位点(-78 bp,+38 bp 及 +83 bp),被酶切后可获得 4 个片段,其长度分别为 110 bp、67 bp、207 bp 及 48 bp。在-78 bp 处无切点的 A/A 型仅产生 177 bp 片段,而在-78 bp 处有切点的 G/G 型产生 110 及 67 bp 片段,杂合子 G/A 型则产生 110、177 及 67 bp 片段;+83 bp 处无切点的 T/T 型产生 255 bp 片段,+83 bp 处有切点的 C/C 型产生 207 及 48 bp 片段,杂合子 C/T 型则产生 207 bp、255 bp 及 48 bp 片段。

### 1.5 血脂及载脂蛋白测定

抽取空腹 12~14 h 静脉血,分离血清,血清 TG 及总胆固醇(TC)用酶法测定(北京中生公司试剂盒),HDLC 用磷钨酸-MgCl<sub>2</sub> 沉淀及酶法测定。载脂蛋白 A iv、A<sup>Ⅰ</sup>、B100、C<sup>Ⅲ</sup>、C<sup>Ⅳ</sup>及 E 用本室研制的免疫扩散试剂盒测定<sup>[8]</sup>。

### 1.6 统计分析

建立数据库,各组等位基因频率用基因计数法,基因型及等位基因频率比较用  $\chi^2$  检验。基因型亚组间血脂水平比较用方差分析。以上数据采用 SPSS 统计软件分析。 $P < 0.05$  为有显著差异。

## 2 结果

### 2.1 扩增产物的酶切鉴定

载脂蛋白 A iv 基因启动子-78 bp 位点和内含子+83 bp 位点 MspI 酶切结果,分别见图 1(Figure 1)和图 2(Figure 2)。

### 2.2 高甘油三酯血症组与对照组血脂及载脂蛋白水平比较

由表 1(Table 1)可见,与对照组比较,HTG 组血清 TG 水平显著升高( $P < 0.001$ )的同时,载脂蛋白 B100、C<sup>Ⅲ</sup>、C<sup>Ⅳ</sup>及 E 显著升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.$

001), TG/HDLC 比值显著升高 ( $P < 0.001$ ), 而 HDLC 及载脂蛋白 A iv 则显著降低 ( $P < 0.01$  及  $P < 0.001$ ), TC 含量未见改变, 这一结果与我们以往的观察相符<sup>[9]</sup>。

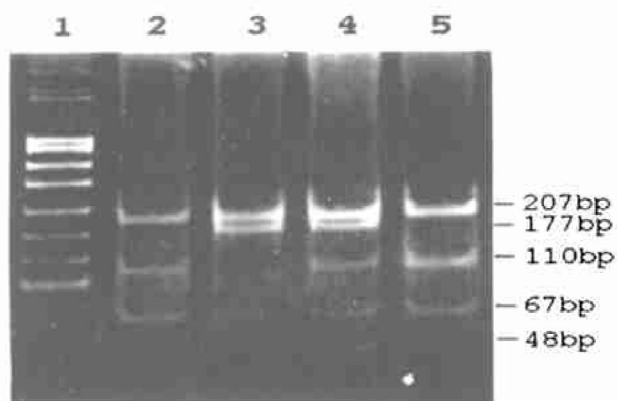


图 1. 载脂蛋白 A iv 基因启动子区 - 78 位点 G<sup>→</sup>A 置换  
Figure 1. G to A replacement in - 78 G<sup>→</sup>A promoter of the apoA iv gene. Lanes 2 and 5: G/G ( 207, 110 and 67 bp fragments); Lane 4: heterozygote mutation G/A ( 207, 177, 110 and 67 bp fragments); Lane 3: homozygote mutation A/A ( 207 and 177 bp); Lane 1: marker.

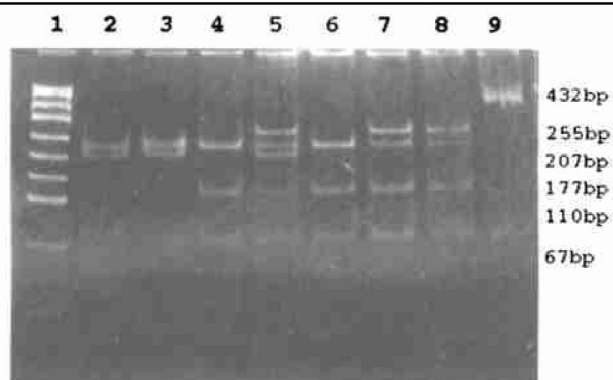


图 2. 载脂蛋白 A iv 基因内含子 I C<sup>→</sup>T 置换  
Figure 2. C to T replacment in intron 1 of the apo A iv gene. Lanes 2, 3, 4 and 6: C/C ( 207 bp fragment ); Lanes 5, 6, 7 and 8: heterozygote mutation C/T ( 207 bp and 255 bp ); Lane 1: marker; Lane 9: PCR product of apoA iv gene.

### 2.3 成都地区与不同国家、地区载脂蛋白 A iv 基因 - 78 bp 等位基因频率分布的比较

由表 2 (Table 2) 可见, 成都地区汉族载脂蛋白 A iv 基因的启动子 - 78 bp MspI 酶切位点 A 等位基因频率与新加坡华人无显著差异 (新加坡华人  $P > 0.05$ ), 但显著高于北京地区及意大利、比利时、美国、芬兰及冰岛白种人 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )<sup>[10]</sup>。表明载脂蛋白 A iv 基因 MspI 位点的等位基因频率在不同人种中存在种族差异。而载脂蛋白 A iv 基因 MspI 2 位点 (+ 83 bp) 的多态性则未见种族差异。

表 1. 内源性高甘油三酯血症组及对照组血脂和载脂蛋白水平的比较

Table 1. Serum lipids and apolipoproteins levels in subjects studied ( $\bar{x} \pm s$ )

Index	Control group (n = 255)	HTG group (n = 134)
TG (mmol/L)	1.17 ± 0.36	3.51 ± 1.66 <sup>c</sup>
TC (mmol/L)	5.04 ± 0.69	5.05 ± 0.69
HDLC (mmol/L)	1.38 ± 0.38	0.98 ± 0.23 <sup>b</sup>
LDLC (mmol/L)	3.13 ± 0.71	2.77 ± 0.77 <sup>c</sup>
Apo A iv (mg/L)	1300.1 ± 23.4	1187.3 ± 19.6 <sup>c</sup>
Apo A I (mg/L)	282.7 ± 5.6	286.1 ± 5.3
Apo B100 (mg/L)	837.6 ± 68.7	967.8 ± 39.5 <sup>a</sup>
Apo C II (mg/L)	44.8 ± 1.2	86.3 ± 4.7 <sup>c</sup>
Apo C III (mg/L)	110.9 ± 2.8	196.4 ± 7.2 <sup>c</sup>
Apo E (mg/L)	41.8 ± 1.0	61.7 ± 2.3 <sup>c</sup>
TG/HDLC	9.2 ± 0.4	38.1 ± 2.2 <sup>c</sup>

a:  $P > 0.05$ , b:  $P < 0.05$ , c:  $P < 0.01$ , compared with Chengdu group.

表 2. 成都地区与其它地区或国家载脂蛋白 A iv 基因 - 78 bp 位点等位基因频率的比较

Table 2. Alleles frequency at - 78 bp MspI site of apo A iv gene in Chengdu area and other area or countries

Country or Area	n	G	A
Chengdu	389	0.699 (544)	0.301 (234)
Singapore	287	0.725 (416)	0.275 (158) <sup>a</sup>
Beijing	450	0.7412 (668)	0.258 (232) <sup>b</sup>
Italy	204	0.809 (330)	0.191 (78) <sup>c</sup>
Belgium	144	0.819 (236)	0.181 (52) <sup>c</sup>
United states	315	0.843 (531)	0.157 (99) <sup>c</sup>
Finland	184	0.853 (314)	0.147 (54) <sup>c</sup>
Iceland	315	0.876 (552)	0.124 (78) <sup>c</sup>

a:  $P > 0.05$ , b:  $P < 0.05$ , c:  $P < 0.01$ , compared with control group.

### 2.4 内源性高甘油三酯血症组与对照组载脂蛋白 A iv 基因型及等位基因频率分布

由表 3 (Table 3) 可见, 载脂蛋白 A iv 基因 MspI 1 的多态性以 G/G 基因型占优势, 对照组及 HTG 组分别为 0.576 及 0.507; HTG 组载脂蛋白 A iv 基因 - 78 位点 A 等位基因的频率显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。载脂蛋白 A iv 基因 MspI 2 多态性以 C/C 基因型占优势, 对照组及 HTG 组分别为 0.933 及 0.918,

未见 T/T 基因型。MspI 2 T 等位基因频率对照组为 0.032, HTG 组为 0.041, 二组无显著差别。

表 3. 载脂蛋白 A iv 基因 - 78 bp 和 + 83 bp 位点的基因型和等位基因频率

Table 3. Genotype and allele frequencies for - 78 bp in promoter mutation and + 83 bp in intron 1 of apoA iv gene

Groups	n	MspI 1(- 78 bp)					MspI 2(+ 83 bp)				
		G/G	G/A	A/A	G	A	C/C	C/T	T/T	C	T
Control	255	0.576(147)	0.301(77)	0.121(31)	0.727(371)	0.273(139)	0.933(238)	0.067(17)	0.000(0)	0.967(511)	0.032(17)
HTG	134	0.507(69)	0.276(37)	0.217(29)	0.645(173)	0.350 <sup>a</sup> (95)	0.918(123)	0.082(11)	0.000(0)	0.959(257)	0.041(11)

Numbers in parentheses indicate number of subjects with each genotype or number of alleles of each type, a:  $P < 0.05$ , compared with control group.

## 2.5 载脂蛋白 A iv 基因 MspI 1 及 MspI 2 位点不同基因型对血脂及载脂蛋白水平的影响。

由表 4(Table 4) 可见, 在所研究的对象中具有 A/A 基因型者其血清 TG 水平、TG/HDLC 比值及载

脂蛋白 C ④水平, 较具有 G/G 和 G/A 基因型者显著升高 ( $P < 0.05$ ); 血清载脂蛋白 C ⑤水平有增加趋势 ( $P > 0.05$ )。MspI 2 位点(+ 83 bp) 对血脂及载脂蛋白含量未见影响 ( $P > 0.05$ )。

表 4. 载脂蛋白 A iv 基因 MspI 酶切位点基因型与血脂及载脂蛋白水平的关系

Table 4. Serum lipid and apolipoprotein levels of the study samples with MspI Sites of apoA iv genotype ( $\bar{x} \pm s$ )

Index	MspI(- 78bp)			MspI 2(+ 83 bp)		
	G/G (n= 25)	G/A (n= 114)	A/A (n= 60)	C/C (n= 361)	C/T (n= 28)	T/T (n= 0)
TG (mmol/L)	1.88 ± 1.48	1.93 ± 1.38	2.39 ± 1.76 <sup>a</sup>	1.98 ± 1.55	1.85 ± 0.87	-
TC (mmol/L)	5.04 ± 0.70	5.18 ± 0.74	5.08 ± 0.76	5.07 ± 0.73	5.22 ± 0.64	-
HDLC (mmol/L)	1.24 ± 0.37	1.25 ± 0.42	1.25 ± 0.37	1.25 ± 0.39	1.22 ± 0.31	-
TG/HDLC	1.84 ± 1.94	1.91 ± 1.82	2.22 ± 1.99 <sup>a</sup>	1.93 ± 1.97	1.73 ± 1.17	-
LDLC (mmol/L)	3.02 ± 0.71	3.11 ± 0.80	2.85 ± 0.74	3.01 ± 0.75	3.16 ± 0.64	-
ApoA iv (mg/L)	1244.9 ± 21.7	1289.8 ± 25.4	1265.8 ± 20.9	1261.4 ± 23.0	1259.6 ± 20.6	-
ApoA ⑤ (mg/L)	279.7 ± 6.1	286.4 ± 5.1	294.2 ± 5.1	284.1 ± 5.7	280.9 ± 5.6	-
ApoB (mg/L)	909.9 ± 79.9	838.7 ± 16.9	867.5 ± 17.2	885.3 ± 62.7	845.1 ± 16.5	-
ApoC ⑤ (mg/L)	57.8 ± 4.0	58.0 ± 3.0	66.2 ± 13.5 <sup>b</sup>	58.9 ± 3.7	66.2 ± 2.4	-
ApoC ④ (mg/L)	135.4 ± 6.0	139.5 ± 5.8	146.5 ± 7.1 <sup>a</sup>	138.3 ± 6.2	138.7 ± 4.1	-
ApoE (mg/L)	48.2 ± 1.8	49.2 ± 2.0	50.1 ± 1.9	48.6 ± 1.9	50.3 ± 1.6	-

Genotypes G/G vs G/A vs A/A: a:  $P < 0.05$ ; b:  $P > 0.05$

## 3 讨论

近几年来, 国外对载脂蛋白 A iv 基因启动子 - 78 bp G/A 碱基置换多态性研究较多。- 78 bp 的 G → A 置换不仅破坏了 MspI 的识别位点, 为鉴定此位点的基因型提供了一种简要手段, 而且还改变了 GGGCCGG 序列。这一富含 GC 区域为载脂蛋白 A iv 基因转录的调控元件, 具有激活转录的作用, 当该序列发生变化时可能会影响基因的转录和表达, 从而影响载脂蛋白 A iv 合成。一些报道显示 A 等位基因与血浆载脂蛋白 A iv 和 HDLC 水平密切相关, AA 基因型携带者载脂蛋白 A iv 和 HDLC 水平显著升高, 并认为这是因为 A 碱基置换促进了载脂蛋白 A iv 基因

的表达和生物合成<sup>[11]</sup>。但另有研究显示血浆 HDL 含量在载脂蛋白 A iv 基因 - 78 bp 位点三种基因型中无显著差异<sup>[12-15]</sup>, 而且 Smith 等<sup>[13]</sup> 还发现载脂蛋白 A iv 生成速率在 A 等位基因者低于 G 等位基因携带者, 故认为此位点变异并不影响血清载脂蛋白 A iv 及 HDL 含量, A 等位基因与血浆载脂蛋白 A iv 和 HDLC 水平升高无相关性。

本文结果显示具有 G/G、G/A 和 A/A 基因型者, 其血清载脂蛋白 A iv 和 HDLC 水平彼此之间无显著差异 ( $P > 0.05$ ), 但 A/A 基因型者其血清 TG、载脂蛋白 C ④水平以及 TG/HDLC 比值较具 G/G 和 G/A 基因型者有显著升高 ( $P < 0.05$ ), 载脂蛋白 C ⑤水平有增加趋势 ( $P > 0.05$ )。这一结果与本室张秋萍等<sup>[16]</sup>

对 74 例正常人及 69 例内源性高甘油三酯血症患者载脂蛋白 A iv 基因多态性的研究结果相似, 该研究发现具有 A/A 基因型者其血清载脂蛋白 C<sub>Ⅲ</sub>水平及 TG/HDLC 比值较具有 G/G 和 G/A 基因型者有显著升高 ( $P < 0.03$ ,  $P < 0.04$ ), 血清 TG、TC、载脂蛋白 C<sub>Ⅲ</sub>及载脂蛋白 E 水平有增加趋势。本研究在增加对照组及 HTG 组例数为 255 例及 134 例的情况下, 也显示 A 碱基置换没有引起载脂蛋白 A iv 和 HDLC 水平升高, 但却引起血清 TG 水平、TG/HDLC 比值及载脂蛋白 C<sub>Ⅲ</sub>水平显著升高 ( $P < 0.05$ ), 这可能是因为载脂蛋白 A iv 基因启动子 MspI 1 位点变异未导致氨基酸序列改变, 此种基因变异仅可作为遗传标记, 可能与载脂蛋白 C<sub>Ⅲ</sub>基因发生连锁不平衡, 从而影响载脂蛋白 C<sub>Ⅲ</sub>的表达或代谢, 导致血脂改变<sup>[2]</sup>。因为载脂蛋白 C<sub>Ⅲ</sub>可抑制载脂蛋白 C<sub>Ⅱ</sub>对 LPL 的激活作用, 而抑制 vLDL 水解, 导致血浆 TG 和 vLDL 水平增加<sup>[17]</sup>。本研究还发现 HTG 组载脂蛋白 A iv 基因 - 78 bp A 等位基因的频率较对照组显著增加 (0.350 vs 0.273,  $P < 0.05$ ), 表明载脂蛋白 A iv 基因启动子区 - 78 bp 的突变与中国人内源性高甘油三酯血症有一定关联。

#### 参考文献

- [1] 刘秉文. 内源性高甘油三酯血症发病机制探讨 [J]. 中国动脉硬化杂志, 1993, 1(1): 67- 69
- [2] 刘秉文. 血浆甘油三酯与动脉粥样硬化 [J]. 心血管病学进展, 1999, 20(1): 3- 6
- [3] 李志高, 王克勤. 载脂蛋白 A 族. 见: 王克勤. 脂蛋白与动脉粥样硬化 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995; 67- 68
- [4] Jonathan DS, Eliot AB, Jan LB, et al. Polymorphism in the human apolipoprotein A iv gene promoter region [J]. *J Clin Invest*, 1992, 89(6): 1796- 800
- [5] Huai Bai (白怀), Kejiro Saku, Rui Liu (刘瑞), et al. Analysis of a new polymorphism in the human apolipoprotein A-I Gene: Association with serum lipoprotein levels and coronary heart disease [J]. *J Cardiol*, 1996, 28: 207- 212
- [6] Gardar SJ, Vilmundur G, Gunnar S, et al. Interaction between a polymorphism of the apoA-I promoter region and smoking determines plasma levels of HDL and apoA-I [J]. *Arterioscler Thromb*, 1992, 12(9): 1017- 021
- [7] Erlich HA. PCR technology in Principles and Applications for DNA Amplification [M]. New York: Stockton Press, 1989; 35- 36
- [8] 刘秉文. 血浆载脂蛋白的免疫测定及临床应用. 见: 王克勤. 脂蛋白与动脉粥样硬化 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995; 359- 360
- [9] 范萍, 刘秉文. 内源性高甘油三酯血症血浆脂质及载脂蛋白组成的研究 [J]. 华西医科大学学报, 1995, 26(1): 6- 9
- [10] 王绿娅, 顾云, 吴桂贤, 等. 北京汉族人群载脂蛋白 A iv 基因多态性与血脂水平研究 [J]. 中国病理生理杂志, 1998, 14(5): 478- 482
- [11] Papazafiri P, Ogami K, Ramji DP, et al. Promoter elements and factors involved in hepatic transcription of human ApoA iv gene positive and negative regulators bind to overlapping sites [J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(9): 5790- 797
- [12] Civeira F, Pocovi M, Ceuarro A, et al. Adenine for guanine substitution -78 base pairs 5' to the apolipoprotein (apo) A iv gene: relation with high density lipoprotein cholesterol and ApoA iv concentrations [J]. *Clin Genet*, 1993, 44(6): 307- 312
- [13] Smith JD, Brinton EA, Breslow JL, et al. Polymorphism in the human apolipoprotein A iv gene promoter region: Association of the minor allele with decreased production rate in vivo and promoter activity in vitro [J]. *J Clin Invest*, 1992, 89(6): 1796- 800
- [14] 毛用敏, 崔让庄, 程津新, 等. 载脂蛋白 A iv 基因启动子区域置换对血脂水平影响 [J]. 天津医药, 1999, 27(6): 326- 328
- [15] Petrovic D, Zorc M, Peterlin B. Effect of apolipoprotein E polymorphism and apolipoprotein A-I gene promoter polymorphism on lipid parameters and premature coronary artery disease [J]. *Folia Biol (Krakow)*, 2000, 46(5): 181- 185
- [16] 张秋萍, 刘秉文, 刘宇, 等. 中国人内源性高甘油三酯血症载脂蛋白 A iv 基因多态性研究 [J]. 华西医科大学报, 1997, 28(3): 233- 238
- [17] Xu CF, Francesco A. Role of genetic variation at the ApoA iv-C<sub>Ⅲ</sub>A<sub>Ⅲ</sub> genetic polymorphisms and coronary heart disease in type 2 diabetes mellitus [J]. *Acta Diabetol*, 1995, 30: 251- 254

(此文 2000- 10- 30 收到, 2001- 04- 20 修回)

(此文编辑 朱雯霞)