

与冠心病相关的脂蛋白基因多态性研究进展

欧阳涛^{1,2}综述, 宋剑南¹审校

(1. 中国中医研究院基础理论研究所, 北京市 100700; 2. 卫生部北京老年医学研究所, 北京市 100730)

[关键词] 分子生物学; 脂蛋白基因多态性; 综述; 载脂蛋白; 冠心病

[摘要] 近年来与冠心病相关的脂蛋白和载脂蛋白基因多态性的研究主要集中在载脂蛋白 E、B、AI、A5 以及脂蛋白脂肪酶和胆固醇酯转运蛋白的多态性与动脉粥样硬化的遗传易感性及危险因素的研究方面。这些基因多态性通过不同的作用机制和协同作用共同影响着脂质代谢, 对动脉粥样硬化及冠心病的发生和病变程度起着重要作用。而其中, 单个基因变异的影响可能被个体间其他基因差异所湮没, 个体是否发病还受到环境因素的影响。

[中图分类号] Q7

[文献标识码] A

冠心病(coronary heart disease, CHD)是严重威胁人类健康的最主要的疾病之一, 而脂蛋白代谢紊乱是冠心病发病的重要诱因。载脂蛋白和脂蛋白的基因多态性与与冠心病发病机制之间的关系是近 10 年来关于冠心病遗传背景研究的热点。现就影响脂质代谢的载脂蛋白和脂蛋白基因多态性与冠心病发生关系的研究进展综述如下。

1 载脂蛋白 E 的基因多态性

载脂蛋白 E (apolipoprotein, ApoE) 是一种富含精氨酸的碱性蛋白, 是血浆的重要载脂蛋白之一, 主要存在于乳糜微粒(chylomicron, CM)和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)中, 是低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)、VLDL 受体和 LDL 受体相关蛋白等的配体。它主要由肝脏合成和代谢, 在血浆脂蛋白代谢、组织修复、抑制血小板聚集、免疫调节和抑制细胞增殖以及老年性痴呆的病理生理过程中均有重要的作用。载脂蛋白 E 基因多态性是影响血浆胆固醇浓度的重要遗传因素之一。编码载脂蛋白 E 的基因位于染色体 19q13.2, 由 3 595 个核苷酸组成, 含有 4 个外显子和 3 个内含子, 具有多态性, 6 种表现型(E2/2、E2/3、E3/3、E3/4、E4/4 和 E2/4)分别由 3 种等位基因(ε2、ε3 和 ε4)编码。

载脂蛋白 E 的双性 α 螺旋结构是其结合和转运脂质的结构基础, 载脂蛋白 E 异构体的突变通常发生在 2 个独立的稳定性不同的结构域中段(112~158 氨基酸残基), 这些突变大部分都导致各种高脂血症和其它疾病。

在载脂蛋白 E 基因多态性对人群血脂水平的影响研究中, 普遍认为 ε4 是导致血脂增加的危险因素。Thu 等^[1]发现

在越南人群中 ε4 减低高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC), 增加低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)。祝成亮等^[2]也发现高脂血症患者中 ε4 等位基因频率显著高于对照组。龙石银等^[3]认为载脂蛋白 E 基因多态性可能与 HDL 部分亚类含量变化相关, 此研究组发现 ε 型高脂血症载脂蛋白 E ε2 等位基因与血清 HDL 亚类的成熟代谢有关, 其中 ε2 携带者的大颗粒比例上升, 小颗粒比例减少^[4]。

而在载脂蛋白 E ε4 与冠心病发病关系的研究中, 结论各有不同, 存在争议。Keavney 等^[5]在研究了 4 685 例心肌梗死患者和 3 460 例对照后发现, 携带有 ε2/3、ε3/3 和 ε3/4 的个体其发生心肌梗死的几率逐渐升高。Ranjith 等^[6]报道具有载脂蛋白 E3/4 表现型的北美印第安青年人群中(<45 岁)发生心肌梗死的比率增高, 而且这一表现型也明显影响 LDLC 和 HDLC 的水平, 易于导致早期动脉硬化。国内汪春红等^[7]研究了 146 例冠心病病人中的载脂蛋白 E 等位基因频率, 发现携带有 ε3 和 ε4 并同时携带有 LDLR(+)的人群在嗜好烟酒等生活习惯的诱因下具有更易发冠心病的风险, 而且他们还发现载脂蛋白 E 与载脂蛋白 CI 存在显著的连锁不平衡^[8], ε4 及 H2 等位基因携带者经常吸烟和大量饮酒能显著增加冠心病的危险性。欧阳涛等^[9]发现载脂蛋白 E 的 ε4 等位基因与冠心病的痰证证候相关, ε4 为冠心病的危险因子, 携带有 ε4 和载脂蛋白 E 第一内含子增强子 G/G 基因型的个体在冠心病患者中多于对照组^[10]。但也有相反的结论, 如张国兵等^[11]报道载脂蛋白 E 基因多态性分布与冠心病及冠心病严重程度无明显相关性。在高加索人群中, 624 例 30~50 岁健康对照和 640 例小于 50 岁的冠心病患者中, ε4 的表现型也无明显差异, 但 ε2 具有明显的保护作用, 同时载脂蛋白 E 基因与脊髓灰质炎病毒受体相关蛋白 2 的 Sau96I (A/G) 具有连锁不平衡效应^[12]。上述从单因素角度得出的结论存在较大差异甚至完全相反, 这表明冠心病与载脂蛋白 E 基因多态性的关联性研究需要考虑多个基因的协同作用并需要扩大样本量进行分析, 单个基因的作用可被其它因素所掩盖。

Song 等^[13]收集了从 1996 年到 2004 年发表的有关冠心病

[收稿日期] 2005-02-26 [修回日期] 2005-12-20

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30171128)和国家重点基础研究发展计划(2003CB517105)

[作者简介] 欧阳涛, 博士研究生, 主要从事冠心病的分子生物学研究, 联系电话为 010-65132266-2677, E-mail 为 oyletters@sina.com。通讯作者宋剑南, 研究员, 博士研究生导师, 从事脂蛋白代谢与动脉粥样硬化关系的研究, 联系电话为 010-64076065, E-mail 为 sjn2003@sina.com。

病与载脂蛋白 E 发病关系的 48 篇相关研究的数据, 利用经典的随机效应数学模型对影响冠心病发病的种族、性别、载脂蛋白 E 表现型、血清脂蛋白水平和其它冠心病的易感因素进行了分层分析, 结果认为以上不同的结论是由于研究方法、种族、性别或者基因和基因之间的相互作用而导致的不同结果, 但载脂蛋白 E 的 $\epsilon 4$ 等位基因依然是冠心病的易感因子, 能使冠心病发病风险增高 42%。

2 载脂蛋白 B 的基因多态性

载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 是 LDL 和 VLDL 中的主要载脂蛋白, 难溶于水, 有载脂蛋白 B100 和载脂蛋白 B48 两种亚型。载脂蛋白 B48 在小肠中产生, 仅见于 CM, 是载脂蛋白 B100 的 N-末端部分。载脂蛋白 B100 是 CM、LDL 和 VLDL 的主要结构蛋白, 能与 LDLR 结合, 它与载脂蛋白 B 的脂蛋白组装、分泌和降解有关, 也是冠心病的主要危险因素之一。

编码载脂蛋白 B 的基因位于 2 号染色体短臂, 全长 43 kb, 含有 28 个内含子和 29 个外显子, 其核苷酸变异有 75 处, 所导致的氨基酸变异有 54 处。目前研究较多的是 XbaI、EcoRI 及 5' 端信号肽编码区 Ins/Del 多态性。

2.1 XbaI 多态性

XbaI 多态性是由于载脂蛋白 B 基因 cDNA 第 7 673 位核苷酸 C-T 突变, 产生了一个 XbaI 切点, 即 X^+ 等位基因, 它与脂质代谢紊乱密切相关。 $X^+ X^+$ 基因型的 LDL 与其受体结合力及经受体介导的清除率均低于具有 $X^- X^-$ 基因型的个体。而冠心病组中具有 $X^+ X^-$ 基因型的 HDLC 水平明显低于 $X^- X^-$ 基因型患者。Guzman 等^[14] 研究了 93 例对照和 104 例具有高脂血症的高加索冠心病病人, 其中 54 例病人服用了他汀类药物 16 周。在高脂血症女性患者中载脂蛋白 B 的 $X^- X^-$ 基因型、XbaI 基因多态性与总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和 LDLC 水平增高呈显著相关。李莎等^[15] 研究了 244 例健康人 (其中 109 人具有冠心病家族史) 的基因型发现具有冠心病家族背景的 $\epsilon 4$ 、 X^+ 和 3' 端可变数目串联重复序列等位基因 B 的个体显著高于对照, 而且相应的 TC、LDLC 和载脂蛋白 B100 水平也明显高于对照组, 它们是汉族人群中冠心病发病的重要遗传标记。但是, 目前关于载脂蛋白 B 基因多态性影响血脂水平的机制并不明了。

2.2 EcoRI 多态性

EcoRI 限制性酶切多态性是由于载脂蛋白 B 第 29 外显子 4 154 位密码子 GAA \rightarrow AAA 发生突变, 编码的氨基酸由谷氨酸变为赖氨酸, 使得原有的 EcoRI 切点消失, 产生 E^- 等位基因。Tybjaerg 等^[16] 报道, 具有突变的 E^- 基因型者极低密度脂蛋白胆固醇 (very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C) 和甘油三酯 (triglyceride, TG) 水平都升高, 与冠心病密切相关。载脂蛋白 B 的基因多态性对于中国人冠心病发病可能无重要意义^[17]。因此, 该基因多态性对血脂水平和冠心病的影响可能存在种族差异。

2.3 5' 端信号肽编码区 Ins/Del 多态性

载脂蛋白 B 基因全长 43 kb, 其中 81 bp 前导序列编码的

27 个氨基酸的信号肽与内质网的跨膜转运有关。人类的信号肽由 2 种等位基因编码: 一种编码 27 个氨基酸残基的肽链, 为插入型等位基因 (Ins); 另一种为 24 个氨基酸组成的肽链, 其中第 14~16 位缺失, 为缺失型等位基因 (Del)。Guzman 等^[14] 研究显示巴西女性冠心病伴高脂血症患者中 Ins/del 多态性与用他汀类药物治疗后的效果相关, I 基因型降血脂的程度在同样服药条件下比 ID/DD 基因型要明显。

2 载脂蛋白 AI 的基因多态性

载脂蛋白 AI (apolipoprotein AI, ApoAI) 主要存在于高密度脂蛋白中, 编码基因位于 11 号染色体长臂, 其 5' 端启动子 (-75 kb) 和第 1 内含子 (+83 bp) 核苷酸突变产生两个 MspI 多态性位点, 可影响血清 HDLC 和载脂蛋白 AI 水平。MspI 位点多态性是由启动子 -75 bp 鸟嘌呤 G 被腺嘌呤 A 置换, 此单点突变破坏一个 MspI 内切酶识别位点产生 M1 等位基因; 第一内含子 +83 bp 胞嘧啶 (C) 被胸腺嘧啶 (T) 或 +84 bp 鸟嘌呤 (G) 被腺嘌呤 (A) 所取代, 破坏另一个 MspI 识别位点而产生 M2 等位基因。Pulkkinen 等^[18] 研究了 82 例健康人中 +83 bp 的载脂蛋白 AI 基因多态性, 发现其与 HDLC 和载脂蛋白 AI 水平有相关性, 但没发现其在冠心病患者中有差异。而顾云等^[19] 却观察到中国北方地区汉族人群中冠心病患者载脂蛋白 AI 第 3 内含子 MspI M2 等位基因频率比正常组高。

3 载脂蛋白 AV 的基因多态性

载脂蛋白 AV (apolipoprotein AV, ApoAV) 是 2001 年通过生物信息学手段发现的一个新的载脂蛋白基因, 在人染色体 11q23 区域, 预测该基因有 4 个外显子, 编码 366 个氨基酸。载脂蛋白 AV 的基因敲除的小鼠其血浆 TG 水平是正常小鼠的 4 倍, 提示载脂蛋白 AV 可能与 TG 代谢密切相关^[20]。多项研究结果显示, 在绝大多数人群中载脂蛋白 AV -1131T>C 和 56C>G 多态性的改变都会极大地影响人血浆 TG 水平。如 Pennacchio 等^[21] 研究了 501 个血脂正常的白人人群发现, AV 基因的 1259T>C, 476G>A, -1131T>C 个多态性与 TG 和 VLDL 密切相关。Martin 等^[22] 对欧洲人群的研究表明, 禁食后 -1131T/C 个体 TG 水平比 T/T 个体高出 11%。在患病子代中载脂蛋白 AV56C/G 个体比 C/C 个体 TG 水平高出 21%。且两者作用可相互叠加, 同时具有 -1131T/C 和 56C/G 的个体比野生型要高出 23% ($P < 0.05$)。Wung 等^[23] 发现 C 位点多态性在亚洲人群中少于欧洲人, 携带有 C 基因型的亚洲女性在 TG 水平上比携带 T 基因型女性个体高出 36%。对其他血脂水平的影响中, 刘合焜等^[24] 提出载脂蛋白 AV HaeIII CC 基因型与汉族人群中冠心病患者的 HDLC 水平密切相关 ($P < 0.01$)。

4 脂蛋白(a)的基因多态性

脂蛋白(a)是附加载脂蛋白(a)的 LDL 颗粒, 是一种与纤溶酶原具有极强同源性的糖蛋白。许多流行病学调查显示血浆高水平的脂蛋白(a)与冠心病相关, 是冠心病发病的独

立危险因素。但关于脂蛋白(a)的基因多态性研究的报道并不多见,更多是集中在关于脂蛋白(a)体积表现型多态性的研究上,如文献[25,26]研究了127例冠心病患者和92例对照后发现低分子量单体的载脂蛋白(a)是预测心肌梗死的指标。载脂蛋白(a)的大小多态在冠心病组和正常组间具差异有显著性。而胡波等[27]发现在汉族人群中载脂蛋白(a)的(TTTTA)_n五核苷酸多态性,也称为PNR[pentanucleotide(TTTTA)_n repeat, PNR]多态与冠心病的发病具有相关性。也有否定观点认为连载脂蛋白(a)表现型多态性都不能作为载脂蛋白(a)水平和冠心病发病风险的预测[28]。关于脂蛋白(a)多态性现象与冠心病发病的关系无论是基因水平还是体积大小的水平都应进一步研究确定。

5 脂蛋白脂肪酶的基因多态性

脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)位于人类8号染色体P22区,可催化CM和VLDL中的TG分解,是冠心病的独立危险因素。

已发现LPL的突变种类达到100多种,突变位点已由结构基因扩展到调节基因。在这些突变中,Asp9[→]Asn、Asn291[→]Ser、Gly188[→]Glu和Ser447[→]stop这几种突变分布比较广泛,前三者通常与血浆高TG、低HDL及早发性冠状动脉疾病呈正相关,只有Ser447[→]stop是一种保护性因素,该突变导致缩短的LPL与受体亲和力增加,有阻碍早发性冠状动脉疾病发展的作用[29]。穆飞翔等[30]研究表明在我国人群中LPL外显子9突变种类单一,Ser447[→]stop是一高频率的多态性位点,stop447等位基因可能有轻微的降低血浆甘油三酯的作用,其研究还表明[31]LPL的Pro207[→]Leu变异可造成的家族性高脂血症。

还有部分研究是关于内含子PvuII和HindIII位点的。LPL PvuII和HindIII的RFLP基因型根据酶切位点的存在与否可分为(-/-)、(-/+)、(+ /+)三种,按单倍体分为H⁺ P⁻、H⁺ P⁺、H⁻ P⁻、H⁻ P⁺4种基因型。LPL这两个位点的变异可通过连锁不平衡来影响LPL编码基因或附近的调控基因的表达,间接影响LPL的活性。陈忠等[32]发现早发冠心病病人LPL的P⁺基因频率高于正常人。也有报道称女性患者的H⁻频率低于正常人,提示HindIII基因多态性可能在女性人群中显示与冠心病关联[33]。

6 胆固醇酯转运蛋白基因的多态性

胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)是人体内唯一能介导血浆脂蛋白间中性脂质(TC和TG)交换和转运的载脂蛋白,它可影响HDL和LDL颗粒大小的分布[34],其活性和水平变化直接影响血浆中各种脂蛋白的浓度、脂质组成和功能,与冠心病的发生、发展密切相关。人类CETP基因定位于16q21,长度为25 kb,含有16个外显子和15个内含子。欧美白种人CETP基因TaqIB位点多态性与血浆HDL、TG、LDL水平变异有关,基因型B₁B₁、B₂B₂的血浆TG、LDL水平依次降低,而HDL水平依次升高[35]。

对日本人群[36]和中国人群[37]的研究也得到了相同的结果,TaqIB位点多态性种族差异不大。

国内也有很多相关方面的研究报道,结论不一。如张国兵等[38]报道B₁、B₂等位基因频率的分布在冠心病组及对照组之间无明显差异,而杨军等[39]则认为B₂B₂基因型可能是糖尿病患者冠心病发生的保护性基因型。刘静等[40]综合分析了719名45~64岁人群的血浆CETP浓度和TaqIB多态性后得出结论,该多态性可影响血浆CETP浓度,但受血脂水平和吸烟、饮酒等因素的影响。

综上所述,目前关于冠心病脂蛋白基因多态性的研究多集中在比较单个等位基因频率在患病群体和健康对照之间是否差异有显著性,观察各种基因型个体在各项血脂水平上的变化情况,以及这些基因型个体相对应的冠心病病变程度等方面。冠心病作为多基因、多因素共同影响和作用的疾病,单一基因变异的影响可能被其它因素,如其它基因的作用,个体的生活习惯、传统的危险因素所掩盖。由于病因的复杂性,而且不同种族、不同个体的研究结果存在差异,多数研究的样本数量还很有限。同时,已知脂蛋白的相关基因多态性其作用机制尚不完全明确,因此,对冠心病病因学的研究要从组织器官水平、蛋白水平和基因分子水平等多层面,并结合生物信息学手段和适当的数学分析模型,进行全面综合分析。

[参考文献]

- [1] Thu NN, Mai TT, Ohmori R, Kuroki M, Chuyen NV, Hung NT, et al. Apolipoprotein E polymorphism in Vietnamese children and its relationship to plasma lipid and lipoprotein levels[J]. *Metabolism*, 2004, **53** (12): 1 517-521
- [2] 祝成亮,周新,刘芳,胡汉林. 载脂蛋白E基因多态性与血脂水平的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (2): 203-206
- [3] 龙石银,张雪梅,傅明德,徐燕华,刘秉文. 高脂血症APO E基因多态性与高密度脂蛋白亚类组成的关系[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2004, **21** (6): 615-618
- [4] 田英,龙石银,徐燕华,傅明德,张雪梅,刘秉文. IV型高脂血症患者高密度脂蛋白亚类组成与载脂蛋白E基因多态性关系的研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2005, **22** (1): 96-98
- [5] Keavney B, Palmer A, Parish S, Clark S, Youngman L, Danesh J, et al. Lipid-related genes and myocardial infarction in 4685 cases and 3460 controls: discrepancies between genotype, blood lipid concentrations, and coronary disease risk[J]. *Int J Epidemiol*, 2004, **33** (5): 1 002-013
- [6] Ranjith N, Pegoraro RJ, Rom L, Rajput MC, Naidoo DP. Lp(a) and apoE polymorphisms in young South African Indians with myocardial infarction[J]. *Cardiovasc J S Afr*, 2004, **15** (3): 111-117
- [7] 汪春红,周新,周光娣,韩定芬,郑芳. 冠心病易感基因载脂蛋白E、低密度脂蛋白受体多态性与烟、酒的交互作用的研究[J]. *中华医学杂志*, 2004, **84** (7): 554-558
- [8] 汪春红,周新,郑芳,韩定芬,施群,刘芳. 载脂蛋白E-CII基因多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病易感性的关系[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2005, **22** (2): 164-168
- [9] 欧阳涛,宋剑南,苗阳,林谦,牛晓红,金红,陈冰. 冠心病痰瘀证与载脂蛋白E基因多态性关系的研究[J]. *中西医结合学报*, 2005, **3** (6): 438-442
- [10] 欧阳涛,宋剑南,李林,牛晓红,金红,陈冰,等. 冠心病痰瘀证候与载脂蛋白E第一内含子增强子基因多态性关系的研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2005, **11** (6): 414-417
- [11] 张国兵,陈灏珠,江智文. 载脂蛋白E基因多态性与冠心病的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (4): 310-312
- [12] Freitas EM, Phan TC, Herbison CE, Christiansen FT, Taylor RR, Van Bockxmeer FM. The poliovirus receptor related 2 (PRR2) and apolipoprotein E

- genes and coronary heart disease[J]. *J Cardiovasc Risk*, 2002, **9** (1): 59-65
- [13] Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease[J]. *Ann Intern Med*, 2004, **141** (2): 137-147
- [14] Guzman EC, Hirata MH, Quintao EC, Hirata RD. Association of the apolipoprotein B gene polymorphisms with cholesterol levels and response to fluvastatin in Brazilian individuals with high risk for coronary heart disease[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2000, **38** (8): 731-736
- [15] 李莎, 雷兆文, 陈子立, 林达, 柯细松, 钟耀明, 等. 冠心病家族史青少年载脂蛋白E、B的基因多态性[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2003, **20** (3): 241-243
- [16] Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Variation of apolipoprotein B gene is associated with myocardial infarction and lipoprotein levels in dans[J]. *Atherosclerosis*, 1991, **89** (2): 69
- [17] 张岸平, 宁树成, 武守山. 载脂蛋白B基因多态性与冠心病和血浆血脂水平的关联[J]. *华北煤炭医学院学报*, 2004, **6** (1): 33-34
- [18] Pulkkinen A, Viitanen L, Kareinen A, Lehto S, Laakso M. MspI polymorphism at + 83 bp in intron 1 of the human apolipoprotein A1 gene is associated with elevated levels of HDL cholesterol and apolipoprotein A1 in nondiabetic subjects but not in type 2 diabetic patients with coronary heart disease[J]. *Diabetes Care*, 2000, **23** (6): 791-795
- [19] 顾云, 王绿妮, 吴桂贤. 脑梗死、冠心病病人载脂蛋白AI基因第三内含子MspI位点多态性研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **8** (3): 209-212
- [20] Van der Vliet HN, Sammels MG, Leegwater AC, Levels JH, Reitsma PH, et al. Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration[J]. *J Biol Chem*, 2001, **276** (48): 44 512-520
- [21] Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing[J]. *Science*, 2001, **294** (5540): 169-173
- [22] Martin S, Nicaud V, Humphries SE, Talmud PJ. Contribution of APOA5 gene variants to plasma triglyceride determination and to the response to both fat and glucose tolerance challenges[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, **1637** (3): 217-225
- [23] Wung SF, Auouzerat BE. Gender and ethnic differences in a case-control study of dyslipidemia: using the apolipoprotein A-V gene as an exemplar in cardiovascular genetics[J]. *Res Theory Nurs Pract*, 2003, **17** (4): 281-299, 335-338
- [24] 刘合焜, 王春婷, 张思仲, 肖翠英, 李雪飞, 张克兰, 等. APOA5基因单核苷酸多态性与冠心病相关性研究[J]. *中华医学杂志*, 2004, **21** (4): 335-338
- [25] Peros E, Geroldi D, D' Angelo A, Falcone C, Montagna L, Carabela M, et al. Apolipoprotein(a) phenotypes are reliable biomarkers for familial aggregation of coronary heart disease[J]. *Int J Mol Med*, 2004, **13** (2): 243-247
- [26] Emanuele E, Peros E, Minoretti P, Falcone C, D' Angelo A. Relationship between apolipoprotein(a) size polymorphism and coronary heart disease in overweight subjects[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2003, **3** (1): 12
- [27] 胡波, 周新, 李林, 李玺. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者载脂蛋白(a)五核苷酸重复序列基因多态性的初步研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2002, **19** (1): 46-48
- [28] Akanji AO. Apo(a) isoforms do not predict risk for coronary heart disease in a Gulf Arab population[J]. *Ann Clin Biochem*, 2000, **37** (Pt 3): 360-366
- [29] Gagne SE, Larson MG, Pinstone SN. A common truncation variant of lipoprotein lipase (Ser447 X) confers protection against coronary heart disease: the Framingham Offspring Study[J]. *Clin Genet*, 1999, **55** (6): 450-454
- [30] 穆云翔, 赵郁, 钟媛, 刘新宇, 解用虹. 脂蛋白脂肪酶外显子9基因突变研究[J]. *天津医药*, 2004, **32** (1): 5-8
- [31] 穆云翔, 赵郁, 杨宇虹, 葛林, 刘新宇, 解用虹. 脂蛋白脂酶基因突变Pro207[→]Leu致高乳糜微粒血症[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, **20** (3): 241-242
- [32] 陈忠, 黄峻, 朱铁兵. 早发冠心病128例病人脂蛋白脂酶基因多态性、酶活性及血脂关系的研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2002, **22** (5): 370-372
- [33] 项右贵, 倪培华, 陈铭生. 中国人群凝血因子V基因多态性与冠心病及血脂的关系[J]. *临床检验杂志*, 2002, **20** (1): 42-44
- [34] 汪俊军, 陈大宁, 强宏娟, 张凌, 庄一义, 陈琪. 胆固醇酯转运蛋白基因突变患者低密度脂蛋白亚组颗粒直径增大[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **8** (3): 217-220
- [35] Brousseau ME, O'Connor JJ Jr, Ordovas JM, Collins D, Otvos JD, Massov T, et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqI B2B2 genotype is associated with higher HDL cholesterol levels and lower risk of coronary heart disease end points in men with HDL deficiency: Veterans Affairs HDL Cholesterol Intervention Trial [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22** (7): 1 148-154
- [36] Nagano M, Yamashita S, Hirano K, Takano M, Maruyama T, Ishihara M, et al. Molecular mechanisms of cholesteryl ester transfer protein deficiency in Japanese[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2004, **11** (3): 110-121
- [37] Zheng KQ, Zhang SZ, He Y, Zhang L, Zhang KL, Huang DJ, et al. Association between cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms and variations in lipid levels in patients with coronary heart disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2004, **117** (9): 1 288-292
- [38] 张国兵, 江智文, 孙宝贵, 陆元善, 温沁竹, 庄文燕, 等. 胆固醇酯转运蛋白TaqIB基因多态性与冠心病的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (1): 88-90
- [39] 杨军, 闫胜利, 马瑞欣, 王雯, 王斐. 胆固醇酯转运蛋白基因多态性与2型糖尿病合并冠心病的关系[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2003, **19** (2): 131-132
- [40] 刘静, 赵冬, 刘飒, 刘军, 秦兰萍, 吴兆苏. 胆固醇酯转运蛋白基因TaqivB多态性和血浆浓度的人群分布特征和相互关系[J]. *中华流行病学杂志*, 2003, **24** (4): 300-303