

ApoC-1 基因 rs4420638 多态性与颈动脉粥样硬化关系

刘曼云, 王浩, 赵连成, 张林峰, 郭敏, 田野, 李莹

(中国医学科学院, 北京协和医学院, 国家心血管病中心, 阜外心血管病医院, 心血管疾病国家重点实验室, 北京市 100037)

[关键词] ApoC-1 基因 rs4420638; 颈动脉粥样硬化; 高敏 C 反应蛋白; 社区人群

[摘要] **目的** 本研究旨在探讨 Apo C-1 基因 rs4420638 多态性与颈动脉内膜中层厚度(IMT)和斑块的关系。**方法** 研究纳入北京石景山队列人群中无心肌梗死、脑卒中和癌症病史且资料完整者 1 345 人(男性 457 人, 女性 888 人, 年龄 41~78 岁之间)。采用标准方法进行心血管病危险因素调查, 用彩色多普勒超声仪检测颈动脉 IMT 及斑块, SNaPshot 法检测 ApoC-1 基因 rs4420638 多态性。**结果** 采用显性模型, 将基因型分为 AA 和 GA + GG 两组。GA + GG 组血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)显著低于 AA 组($P < 0.05$); 两组间 TC、TG、LDLC、HDL C 差异无显著性($P > 0.05$)。单因素和多因素方差分析两组间颈动脉 IMT 差异无显著性($P > 0.05$)。单因素和多因素 logistics 回归分析(调整年龄、性别; 调整年龄、性别和传统危险因素), GA + GG 组斑块检出率显著低于 AA 组($P = 0.02$), 而在多因素模型基础上进一步调整 hs-CRP, 关联无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 本研究人群中 ApoC-1 基因 rs4420638 与血浆 hs-CRP 显著相关, 而与颈动脉 IMT、颈动脉斑块率(调整 hs-CRP)均无显著关联。

[中图分类号] R18

[文献标识码] A

The Association of ApoC-1 Gene Rs4420638 Polymorphism with Carotid Atherosclerosis

LIU Man-Yun, WANG Hao, ZHAO Lian-Cheng, ZHANG Lin-Feng, GUO Min, TIAN Ye, and LI Ying

(Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, National Center for Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Beijing 100037, China)

[KEY WORDS] ApoC-1 rs4420638; Carotid Atherosclerosis; High Sensitivity C-reactive Protein; Community Population

[ABSTRACT] **Aim** To examine the association between rs4420638 polymorphism in Apo C-1 gene and carotid intima-media thickness (IMT) and plaques. **Methods** A community-based cross-sectional survey was carried out in 1345 participants free of myocardial infarction, stroke and cancer (male 457, female 457, aged 41 to 78 years) in Beijing. Standard methods were used for collecting data on cardiovascular disease risk factors. Carotid IMT and plaques were detected with color doppler ultrasound instrument. ApoC-1 rs4420638 polymorphism was detected with SNaPshot method.

Results Participants were divided into AA, GA + GG genotype groups by the dominant model. The carriers with GA + GG genotype had significantly lower plasma hs-CRP levels than that of the carriers with AA genotype ($P < 0.05$). There was no significantly difference in lipid profile (TC, TG, LDL C and HDLC) between the two groups ($P > 0.05$). In univariate and multivariate variance analysis, there was no significant difference in carotid intima-media thickness between the two groups ($P > 0.05$). By univariate and logistic regression analysis (adjustment for age, sex; age, sex and traditional risk factors), GA + GG positive rate of carotid plaques was significantly lower than AA group ($P = 0.02$), but after adjusted hs-CRP on the basic multivariate model, there was no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusions** ApoC-1 gene rs4420638 was associated with hs-CRP, but not with carotid IMT or positive rate of carotid plaques (after adjusted plasma hs-CRP).

[收稿日期] 2013-09-26

[基金项目] 国家自然科学基金(30471494, 30901237)

[作者简介] 刘曼云, 硕士, 研究方向为心血管病流行病学, E-mail 为 manyunyun@yeah.net。王浩, 博士, 教授, 研究方向为冠心病、瓣膜病、心肌病、先心病, 实时三维超声心电图, E-mail 为 hal6112@hotmail.com。通讯作者李莹, 教授, 研究方向为心血管病流行病学, E-mail 为 yinglifw@263.net。

rs4420638 基因位于 19 号染色体,是人载脂蛋白 E 基因连锁群 (apolipoprotein E -apolipoprotein C1 - C4-C2 gene cluster, ApoE-ApoC1-C4-C2 Gene Cluster) 中载脂蛋白 C-1 (apolipoprotein C-1, ApoC-1) 基因^[1]。该载脂蛋白具有调节 ApoE 与极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDL) 之间的相互作用,抑制 VLDL 与低密度脂蛋白 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 受体蛋白结合的生物学功能^[2]。已有研究证实 rs4420638 基因在血脂水平,主要与总胆固醇 (total cholesterol, TC)、LDLC 等血脂成分显著关联^[3-6],同时该基因还与炎症反应因子有关^[7]。多数研究中,G 等位基因携带者血浆 C 反应蛋白 (c-reactive protein, CRP) 含量较低。2010 年美国 Framingham 心脏研究全基因组扫描 (genome-wide association study, GWAS) 结果显示 rs4420638 多态性与血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 活性关联最强,G 等位基因携带者 Lp-PLA2 含量较高^[8,9]。有研究证实 rs4420638 G 等位基因携带者冠心病发病风险较高^[6,10-11],但机制尚不清楚。动脉粥样硬化是心血管疾病主要病理基础,且与血脂异常和慢性炎症反应密切相关^[12]。rs4420638 多态性是否与动脉粥样硬化发生、发展过程有关尚待证实。颈动脉内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT) 及斑块可反映机体动脉粥样硬化病变程度,是冠心病、脑卒中预测因子^[13]。本研究拟在社区人群基础上进一步检验 ApoC-1 基因 rs4420638 多态性与血脂、hs-CRP 的关系,并探讨其与颈动脉硬化的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象来自中美心肺疾病流行病学合作研究中北京石景山社区队列人群。采用分层整群方法抽取调查对象。1993 年-1994 年实际调查 2 521 人 (年龄 35-64 岁,男性 40.7%)。2005 年秋季对资料完整且存活者 2 038 人进行心血管病危险因素复查,实查 1 753 人 (86.0%)。其中 1 538 人 (87.7%) 接受颈动脉超声检查。剔除有心血管病和癌症病史者 150 例 (包括心肌梗塞 22 例,脑卒中 129 例,癌症 7 例) 及无基因检测资料 43 人后,共 1 345 人纳入分析。

1.2 现场调查

采用问卷调查方法收集性别、年龄、疾病史 (包括脑卒中、心肌梗塞、恶性肿瘤)、吸烟和饮酒情况等资

料。采用标准方法测量血压、身高 (精确至 0.5 cm)、体重 (精确至 0.5 kg) 等指标,体质指数 (body mass index, BMI) = 体重 (kg) / 身高² (m²)。用电子血压测量仪 (Microlife, BP3BTO-A 型) 测量坐位肱动脉血压,连续测量 3 次,间隔 30 秒。记录收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 和舒张压 (diastolic blood pressure, DBP),分别计算平均值进行分析。高血压定义为 SBP ≥ 140 mmHg 或 DBP ≥ 90 mmHg 或 2 周内服用降压药。吸烟定义为每天至少吸 1 支烟持续 1 年以上,戒烟定义为至少停止吸烟 1 个月以上。

1.3 颈动脉超声检查

采用文献 [14] 方法,用 PHILIPSIE33 和 Philips HDI5000 System, Philips Medical Systems, Eindhoven, Netherlands) 彩色多普勒超声仪检查颈动脉内膜中膜厚度 (IMT)、斑块发生情况。

1.3.1 颈动脉内膜中膜厚度 指血管内膜上缘与中膜下缘之间的垂直距离,要求在舒张期冻结图像,测量颈动脉后壁 IMT,避开斑块位置。测量部位包括左右两侧各三段血管:颈总动脉近端 1.0 cm、颈总动脉远端 1.0 cm 和颈动脉窦部 1.0 cm,每段血管分别取三个测量点。若后壁缺如 (如发展为斑块) 或显示不清,则优先测量该部位前壁;若前壁亦缺如或无法显示清楚,则测量邻近内膜。取左右两侧上述 3 段血管共 18 个点 IMT 的平均值为颈总动脉 IMT。

1.3.2 斑块 指该部位血管内中膜厚度 ≥ 1.3 mm,或比邻近内中膜增厚 > 0.5 mm。实际观察部位为左右两侧颈总动脉分叉处、颈动脉窦、颈总动脉主干。两侧任一血管段有斑块即记录为有斑块。

1.4 实验室生化指标检测

采集清晨空腹静脉血标本,非抗凝和 EDTA 抗凝血标本各 1 管,3 h 内分离血清和血浆。于采血当日用自动生化分析仪 (日立 7020 型) 完成血清 TC、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 和血糖测定。TC 测定用胆固醇氧化酶法, TG 用 GPO-PAP 法, HDLC 用硫酸葡聚糖镁沉淀法沉淀含 apoB 脂蛋白,然后用胆固醇氧化酶法测上清中胆固醇,血糖用葡萄糖氧化酶法。血脂测定实验室接受美国疾病预防与控制中心血脂测定标准化考核。用 -70℃ 保存血浆标本进行 hs-CRP 测定,采用酶联免疫法 (ELISA), DSL-10-42100 ACTIVE US C-Reactive Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit。试剂盒标准品和质控样品由 World Health Organization International Reference Reagent for US C-reactive Protein

(code 85/506) 定值。用盐析法提取抗凝血球标本 DNA, -70°C 保存直至测定。高胆固醇血症定义为 $\text{TC} \geq 5.2 \text{ mmol/L}$; 糖尿病定义为空腹血糖 $\geq 7 \text{ mmol/L}$ 或使用胰岛素或降糖药。

1.5 基因检测

采用 SNaPshot 单核苷酸多态性分析方法, 根据 SNP 位点序列信息, 使用 Primer5 软件设计扩增引物和延伸引物并合成。模板提取和质检, 在 $10 \mu\text{L}$ 溶液中进行 PCR 预扩增, 溶液内包括缓冲液 $1.0 \mu\text{L}$ 、dNTP $0.2 \mu\text{L}$ 、引物 $0.2 \mu\text{L}$ 、Taq $0.1 \mu\text{L}$ 、DNA $1.0 \mu\text{L}$ 、ddH₂O $7.5 \mu\text{L}$ 。循环参数: 95°C 起始变性 5 分钟, 然后 94°C 30 秒、 60°C 30 秒、 72°C 30 秒扩增 32 个循环, 72°C 8 分钟后琼脂糖凝胶电泳质检。每个样本取每个预扩增产物 $3 \mu\text{L}$, 共 $15 \mu\text{L}$ 混匀。取该混合产物用于消化, PCR 产物经 Rsa I 酶 37°C 消化 1 h, 75°C 15 min。在 $10 \mu\text{L}$ 溶液中进行延伸, 溶液内包括消化后预扩增产物 $1 \mu\text{L}$ 、Primers Mix $0.2 \mu\text{mol/Leach}$ 、Ready Reaction Mix $5 \mu\text{L}$ 、H₂O 至 $10 \mu\text{L}$ 。循环参数: 96°C 起始变性 10 秒, 然后 50°C 30 秒、 60°C 30 秒扩增 27 个循环, 之后进行延伸反应纯化, 将延伸反应产物 $6 \mu\text{L}$ 加入 0.5 CIP ; 37°C 1.0 h, 75°C 15 min。3730XL 测序仪检测, 将检测到的原始数据文件导入到分析软件中进行分析。检测中带测 36 份分离样本进行测定重复性评价, 一致率 100%。

1.6 统计分析

采用 FINETri 软件 (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>) 检验基因型是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。连续变量使用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性检验。符合正态性分布的变量以均数 \pm 标准差表示, 不符合正态性分布的变量以中位数和四分位数间距表示, 并进行自然对数转换后用于分析。连续变量采用单因素、多因素方差分析进行组间差异检验。分类变量采用卡方检验进行组间差异检验, 采用多因素 logistic 回归模型估计关联强度。 $P < 0.05$ (双侧) 为有统计学意义。按照显性模型将基因型分为 2 组: AA 和 GA + GG 型。

2 结果

2.1 人群基本情况

共 1 345 人纳入分析, 男性 457 人 (34.0%), 女性 888 人 (66.0%); 平均年龄 59 岁 (41 ~ 78 岁)。研究人群 rs4420638 基因型频率为 AA 1 043 人 (77.55%)、GA 284 人 (21.12%)、GG 18 人

(1.34%), 男、女分别为 78.6%、19.7%、1.8% 和 77.0%、21.8%、1.1%。性别间基因型频率分布无统计学差异 ($\chi^2 = 1.63, P = 0.44$)。基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P > 0.05$)。等位基因频率为 A 88.1%, G 11.9%。表 1 列出不同基因型 AA 和 GA + GG 组一般心血管病危险因素分布情况, GA + GG 组 hs-CRP 和空腹血糖水平显著低于 AA 组 ($P < 0.02, P < 0.03$), 其他变量组间差异未见显著性 ($P > 0.05$)。

表 1. 研究人群基本情况

Table 1. The basic distribution of participants

指标	AA	GA + GG
例数	1043	302
年龄 (岁)	58.81 \pm 7.85	58.52 \pm 8.06
TC (mmol/L)	5.16 \pm 0.89	5.24 \pm 0.96
TG (mmol/L) *	1.32 (0.95, 1.91)	1.36 (0.99, 1.92)
HDLC (mmol/L)	1.26 \pm 0.30	1.26 \pm 0.33
LDLC (mmol/L)	3.20 \pm 0.78	3.26 \pm 0.81
Glu (mmol/L)	5.78 \pm 2.11	5.53 \pm 1.63
hs-CRP (mg/L) *	2.38 (1.06, 4.68)	1.67 (0.65, 3.53)
SBP (mmHg)	138.45 \pm 20.75	136.82 \pm 19.49
DBP (mmHg)	82.52 \pm 10.62	81.81 \pm 9.88
BMI (kg/m ²)	27.14 \pm 17.93	27.88 \pm 22.16
高胆固醇	45.93%	51.32%
高血压	50.34%	49.34%
糖尿病	14.67%	9.93%
吸烟	41.99%	43.05%

注: * 偏态分布, 自然对数转换后 t 检验。

2.2 rs4420638 基因型与血脂、血糖和 C 反应蛋白的协方差分析

分析中将 TG、hs-CRP 进行自然对数转换。GA + GG 基因型携带者 lnhs-CRP 水平均低于 AA 基因型携带者, 且单因素或多因素 (年龄、性别和 BMI) 调整的协方差分析, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 两组间 TC、LDLC、lnTG、HDLC 和 Glu 水平差异无显著性 ($P > 0.05$; 表 2)。

2.3 rs4420638 基因型与颈动脉内膜中膜厚度的协方差分析

男性和女性中, GA + GG 基因型携带者颈动脉内膜中膜厚度略低于 AA 基因型携带者, 但是单因素、多因素协方差分析模型 1 (调整基因、年龄、高血压、糖尿病、高胆固醇血症和吸烟) 和模型 2 (调整基因、年龄、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、吸烟和 lnhs-CRP) 结果均无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 3)。

表 2. rs4420638 基因型与血脂、血糖和 C 反应蛋白协方差分析

Table 2. The association between rs4420638 genotype and lipid, glucose, C-reactive protein by analysis of covariance

指 标	AA	GA + GG	单因素		多因素*	
			F	P	F	P
例数	1 043	302	-	-	-	-
TC (mmol/L)	5.16 ± 0.89	5.24 ± 0.96	2.12	0.15	2.17	0.14
lnTG (mmol/L)	0.30 ± 0.52	0.34 ± 0.52	1.11	0.29	1.00	0.32
HDLC (mmol/L)	1.26 ± 0.3	1.26 ± 0.33	0.001	0.97	0.0001	0.99
LDLC (mmol/L)	3.2 ± 0.78	3.26 ± 0.81	1.17	0.28	1.13	0.29
Glu (mmol/L)	5.78 ± 2.11	5.53 ± 1.63	3.53	0.06	3.35	0.07
lnhs-CRP (mg/dL)	0.87 ± 1.03	0.43 ± 1.08	29.67	<0.001	32.07	<0.001

注: *调整年龄、性别和 BMI。

表 3. rs4420638 基因型与颈动脉内膜中膜厚度协方差分析

Table 3. The association between rs4420638 genotype and carotid intima-media thickness by analysis of covariance

指 标	AA	GA + GG	单因素		模型 1		模型 2	
			F	P	F	P	F	P
男 IMT (mm)	0.77 ± 0.23	0.75 ± 0.12	0.80	0.37	0.54	0.46	0.35	0.56
女 IMT (mm)	0.74 ± 0.11	0.73 ± 0.12	0.15	0.70	0.13	0.72	0.001	0.98

注: 模型 1: 调整基因、年龄、高血压、糖尿病、高胆固醇血症和吸烟; 模型 2: 调整基因、年龄、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、吸烟和 lnhs-CRP。

2.4 rs4420638 基因型与斑块检出率 logistic 回归分析

模型 1: 单因素分析, 与 AA 基因型携带者相比, GA + GG 基因型携带者斑块检出率较低, OR = 0.72 (95% CI: 0.56-0.95, $P = 0.02$); 模型 2 (调整年龄、性别) 和模型 3 (调整年龄、性别、高血压、糖尿病、高胆固醇血症和吸烟) OR 值未见明显变化, 且仍有统计学意义 ($P < 0.05$); 模型 4 (在模型 2 基础上调整 Lnhs-CRP) 和模型 5 (在模型 3 基础上调整 Lnhs-CRP) OR 值略增高, 且不具有统计学意义 ($P = 0.08$ 和 $P = 0.06$; 表 4)。

表 4. rs4420638 基因型与双侧斑块检出率 logistic 回归分析 ($n = 1\ 345$)

Table 4. The association between rs4420638 genotype and positive rate of carotid plaques on both sides by logistic regression analysis

model	Beta	Wald 值	OR	95% 可信区间	P 值
model 1	-0.32	5.60	0.72	0.56 ~ 0.95	0.02
model 2	-0.33	5.14	0.72	0.54 ~ 0.96	0.02
model 3	-0.34	5.13	0.71	0.53 ~ 0.96	0.02
model 4	-0.26	3.11	0.77	0.58 ~ 1.03	0.08
model 5	-0.28	3.36	0.75	0.56 ~ 1.01	0.06

注: model 1 单因素分析; model 2 调整年龄、性别; model 3 调整年龄、性别、高胆固醇血症、高血压、糖尿病、吸烟; model 4 调整年龄、性别、Lnhs-CRP; model 5 调整年龄、性别、高胆固醇血症、高血压、糖尿病、吸烟、Lnhs-CRP。

3 讨 论

本研究人群中 rs4420638 基因型频率分别 AA77.55%、GA21.12%、GG1.34%, 等位基因频率为 A88.1%、G11.9%, 等位基因频率与国内报道结果 ($G = 12\%$) 接近^[15], 但与西方人群 ($G = 19\%$)^[11] 相比略低。

以往研究表明 rs4420638 基因与血脂 (TC、LDLC、TG、HDLC) 有关。以往报道欧洲人群中 GWAS 研究结果, rs4420638 与 LDLC 显著相关^[5]。美国人群 rs4420638 基因多态性与 LDLC 显著相关, 每增加一个 G 等位基因, LDLC 含量增加 8.02 mg/dL, 未见与 HDLC 和 TG 显著相关^[6]。韩国人群研究显示在多因素调整加性模型中 rs4420638 与 LDLC 显著相关^[4]。刘云等在中国人群研究也证实 rs4420638 与 TC、TG、LDLC 有较弱的关联, 但未见与 HDLC 显著相关^[3]。本研究中, 与 AA 基因型相比, GA + GG 基因型携带者血清 TC、LDLC、TG 水平较高, HDLC 水平较低, 但差异无统计学意义, 原因尚不清楚。

hs-CRP 是非特异性炎症反应因子, 也是动脉粥样硬化独立的预测因素^[16]。近年来一些研究发现 rs4420638 G 等位基因与血浆 CRP 浓度显著相关^[4, 11, 17]。欧洲人群 GWAS 研究中显示每增加一个 G 等位基因, logCRP 含量降低 0.24 mg/L^[5]。意大利队列人群 GWAS 中也得出每增加一个 G 等位

基因,hs-CRP 含量降低 0.20 mg/L^[7]。国内尚未见 rs4420638 多态性与 CRP 关系的研究报告。本研究证实我国人群中 rs4420638 基因多态性也与血浆 hs-CRP 显著相关,GA + GG 基因型携带者血浆 hs-CRP 显著低于 AA 基因型携带者。

一些研究证实 rs4420638 基因 G 等位基因携带者冠心病危险显著增高^[1,6,9,10]。2012 年 Grallert 等^[9]对来自欧美国家五个队列人群的 META 分析显示 G 等位基因携带者冠心病发病风险较高($P < 0.05$)。对不同国家队列研究 META 分析结果表明 rs4420638 G 等位基因与冠心病发病风险相关,OR = 1.16,但同时发现随着 G 等位基因增加,血浆 CRP 水平下降^[10],即 rs4420638 和血浆 CRP 水平关联方向与其和 CHD 相反^[11],提示该基因多态性与冠心病的关系可能通过其他途径。

目前尚未见 rs4420638 基因多态性与颈动脉粥样硬化关系报道。本研究中未见 rs4420638 基因多态性与 IMT 水平显著关联,而单因素分析或调整传统危险因素时,GA + GG 基因型携带者颈动脉斑块检出率显著低于 AA 基因型,调整血浆 hs-CRP 后,基因型与斑块检出率关联略减弱,且不再有统计学意义。提示该基因多态性与颈动脉粥样硬化斑块的负关联与 hs-CRP 水平有一定关系。

研究的优势和局限性:(1)研究对象为整群抽取的社区队列人群,且应答率较高,因此选择偏倚较小;(2)基本资料收集均采用标准化方法和良好的质量控制,保证良好的可靠性和可比性。由于是横断面研究,只能提供 ApoC-1 基因多态性与颈动脉硬化关系的线索。(3)样本量有限,有些指标分析尚缺乏足够的统计效能。(4)研究人群仅限于北京石景区一组队列人群,代表性有限。(5)未检测血浆 Lp-PLA2 活性,因此不能综合分析该指标对研究结果的影响。因此 rs4420638 基因多态性与颈动脉粥样硬化关系以及是否与 hs-CRP 有关需要进一步研究证实。

本研究人群中 ApoC-1 基因 rs4420638 与血浆 hs-CRP 显著相关,而与颈动脉 IMT、颈动脉斑块率(调整 hs-CRP)均无显著关联。

[参考文献]

[1] Ken-Dror G, Talmud PJ, Humphries SE, et al. APOE/C1/C4/C2 gene cluster genotypes, haplotypes and lipid levels in prospective coronary heart disease risk among UK healthy men[J]. Mol Med, 2010, 16(9-10): 389-399.

[2] Westerterp M, Berbee JF, Delsing DJ, et al. Apolipoprotein C-I

binds free fatty acids and reduces their intracellular esterification [J]. J Lipid Res, 2007, 48(6): 1 353-361.

- [3] Liu Y, Zhou D, Zhang Z, et al. Effects of genetic variants on lipid parameters and dyslipidemia in a Chinese population[J]. J Lipid Res, 2011, 52(2): 354-360.
- [4] Park MH, Kim N, Lee JY, et al. Genetic loci associated with lipid concentrations and cardiovascular risk factors in the Korean population[J]. J Med Genet, 2011, 48(1): 10-15.
- [5] Dehghan A, Dupuis J, Barbalic M, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies in >80 000 subjects identifies multiple loci for C-reactive protein levels [J]. Circulation, 2011, 123(7): 731-738.
- [6] Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease [J]. Nat Genet, 2008, 40(2): 161-169.
- [7] Naitza S, Porcu E, Steri M, et al. A genome-wide association scan on the levels of markers of inflammation in Sardinians reveals associations that underpin its complex regulation[J]. PLoS Genet, 2012, 8(1): e100 248 0.
- [8] Suchindran S, Rivedal D, Guyton JR, et al. Genome-wide association study of Lp-PLA(2) activity and mass in the Framingham Heart Study[J]. PLoS Genet, 2010, 6(4): e100 092 8.
- [9] Grallert H, Dupuis J, Bis JC, et al. Eight genetic loci associated with variation in lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity and coronary heart disease: meta-analysis of genome-wide association studies from five community-based studies [J]. Eur Heart J, 2012, 33(2): 238-251.
- [10] Waterworth DM, Ricketts SL, Song K, et al. Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(11): 2 264-276.
- [11] Elliott P, Chambers J C, Zhang W, et al. Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease [J]. JAMA, 2009, 302(1): 37-48.
- [12] 李争, 杜鸿瑶. 颈动脉内膜中膜厚度相关因素的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(11): 1 051-056.
- [13] Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) [J]. Stroke, 2006, 7(1): 87-92.
- [14] Lu M, Wu L, Shi P, et al. Hypertension and subclinical carotid atherosclerosis in a suburban general population in China [J]. J Hypertens, 2004, 22(9): 1 699-706.
- [15] 颜怀军, 周越球, 徐超. 中国浙江汉族成年男性 Apo C-1 基因型与脂蛋白相关磷脂酶 A2 活性的关系 [J]. 检验医学, 2010, 25(11): 879-882.
- [16] 童海. 高敏 C 反应蛋白与动脉粥样硬化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(9): 746-750.
- [17] Drenos F, Talmud PJ, Casas JP, et al. Integrated associations of genotypes with multiple blood biomarkers linked to coronary heart disease risk [J]. Hum Mol Genet, 2009, 18(12): 2 305-316.

(此文编辑 李玲玲)