

# 载脂蛋白 C3 基因 Sst I 多态性与冠心病及血浆甘油三酯水平关联性的 Meta 分析

宋永砚<sup>1</sup>, 冯艳萍<sup>2</sup>, 邓小冬<sup>3</sup>, 张秀云<sup>1</sup>, 刘云<sup>3</sup>

(川北医学院 1. 基础医学院生物化学教研室, 2. 临床医学系 2011 级本科生, 3. 法医学系法医病理教研室, 四川省南充市 637000)

[关键词] 载脂蛋白 C3; 多态性; 冠心病; 遗传易感性; 甘油三酯; Meta 分析

[摘要] **目的** 系统评价载脂蛋白 C3(ApoC3)基因 Sst I 多态性与冠心病(CHD)及血浆甘油三酯(TG)水平的关联性。**方法** 检索国内外相关数据库以获取所有公开发表的以探索 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 关联性的文献, 截止时间 2014 年 3 月。根据纳入标准提取合格文献进行系统评价, 采用显性、隐性和纯合子遗传模型进行分析。从纳入的文献中提取 ApoC3 Sst I 多态性不同基因型参试者的血浆 TG 浓度数据并采用显性模型分析。根据异质性检验结果选择固定或随机效应模型进行数据合并, 并采用 Begg's 检验评价发表偏倚。**结果** 共纳入 32 篇文献, 包括病例 5298 例, 对照 7405 名; 其中 15 篇文献给出了不同基因型的血浆 TG 浓度数据。在显性、隐性和纯合子遗传模式下, ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 的关联性有统计学意义(显性模型: OR = 1.32, 95% CI 1.10 ~ 1.59; 隐性模型: OR = 1.36, 95% CI 1.08 ~ 1.72; 纯合子模型: OR = 1.45, 95% CI 1.14 ~ 1.84)。排除不符合 Hardy-Weinberg 平衡的文献后, 在 3 种遗传模式下的分析结果与总体效应基本一致。按人群来源进行亚组分析, 在以阿拉伯人为主的其它人群中, 在 3 种遗传模式下 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 的关联性均有统计学意义; 高加索人群在显性模式下差异有统计学意义。在显性模式下, ApoC3 Sst I 多态性与血浆 TG 水平的关联性有统计学意义(SMD = 0.26, 95% CI 0.16 ~ 0.36)。亚组分析表明, 在健康人群(SMD = 0.15, 95% CI 0.05 ~ 0.26)和 CHD 群体(SMD = 0.45, 95% CI 0.13 ~ 0.77)中 ApoC3 Sst I 多态性与血浆 TG 水平的关联性均有统计学意义。**结论** ApoC3 基因 Sst I 多态性与 CHD 遗传易感及血浆 TG 水平关联, 需开展更多高质量、大样本的随机对照试验加以确定。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

## Meta-analysis on the Association of ApoC3 Sst I Polymorphism with Coronary Heart Disease and Plasma Triglyceride Levels

SONG Yong-Yan<sup>1</sup>, FENG Yan-Ping<sup>2</sup>, DENG Xiao-Dong<sup>3</sup>, ZHANG Xiu-Yun<sup>1</sup>, and LIU Yun<sup>3</sup>

(1. Department of Biochemistry, College of Basic Medicine, 2. Grade 2011, Clinical College, 3. Department of Forensic Pathology, College of Forensic Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[KEY WORDS] Apolipoprotein C3; Polymorphism; Coronary Heart Disease; Genetic Susceptibility; Triglyceride; Meta-analysis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association of apolipoprotein C3 (ApoC3) Sst I polymorphism with coronary heart disease (CHD) and plasma triglyceride levels by Meta-analysis. **Methods** The articles investigating the association between the ApoC3 Sst I polymorphism and CHD were searched from the Chinese and English electronic databases. The published time was up to March 2014. The qualities of the included studies were evaluated and the data were extracted to analyze the association between the ApoC3 Sst I polymorphism and CHD under the dominant, recessive and homozygote genetic models. Of the included articles, those that reported the triglyceride concentrations according to the ApoC3 Sst I genotypes were taken out to analyze the association between the ApoC3 Sst I polymorphism and plasma triglyceride

[收稿日期] 2014-08-13

[修回日期] 2014-09-11

[基金项目] 四川省科技厅应用基础研究计划(2013JY0072);四川省教育厅重点项目(12ZA232)

[作者简介] 宋永砚, 博士, 副教授, 研究方向为脂代谢紊乱与动脉粥样硬化, E-mail 为 346627249@qq.com。张秀云, 硕士, 讲师, 研究方向为脂代谢紊乱与动脉粥样硬化。通讯作者刘云, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管病发病机制, E-mail 为 xyun2005@163.com。

levels by dominant genetic model. Fix or random-effect model was used for data pooling based on the results of the heterogeneity tests. Publication bias was evaluated with the linear regression asymmetry Begg's tests.

## Results

Thirty-two case-control studies containing 5298 cases of CHD and 7405 controls were included for the analysis of the ApoC3 Sst I polymorphism and risk for CHD. Of the 32 articles, 15 reported the plasma triglyceride levels by the ApoC3 Sst I polymorphism. The results showed that there was a significant association between the ApoC3 Sst I polymorphism and CHD under the dominant model (OR = 1.32, 95% CI 1.10 ~ 1.59), recessive model (OR = 1.36, 95% CI 1.08 ~ 1.72) and homozygote model (OR = 1.45, 95% CI 1.14 ~ 1.84). After excluding the studies not in Hardy-Weinberg equilibrium, the analysis results were consistent with those including all studies under the three genetic models.

When stratified according to ethnicity, the subgroup mainly with Arabian people had a significant association of ApoC3 Sst I polymorphism with CHD under the three models; the Caucasian population had a significant association under the dominant model. Regarding the association of the ApoC3 Sst I polymorphism with plasma triglyceride levels, a significant association (SMD = 0.26, 95% CI 0.16 ~ 0.36) was observed under the dominant model. Subgroup analysis showed that the association between the ApoC3 Sst I polymorphism and plasma triglyceride levels was significant in both the healthy controls (SMD = 0.15, 95% CI 0.05 ~ 0.26) and the CHD patients (SMD = 0.45, 95% CI 0.13 ~ 0.77).

**Conclusions** ApoC3 Sst I polymorphism is associated with the risk for CHD and the elevation of plasma triglycerides. Further studies with high qualities and large samples are needed to validate the findings.

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是严重威胁人类健康的主要疾病。据 2013 年 WHO 的统计数据显示,全球每年大约有 1700 万人死于 CHD<sup>[1]</sup>。在西方发达国家 CHD 目前是第一位死亡原因;我国 CHD 的发病率也呈逐年上升的趋势<sup>[2]</sup>。载脂蛋白 C3 (apolipoprotein C3, ApoC3) 存在于富含甘油三酯 (triglyceride, TG) 的脂蛋白中,是富含甘油三酯脂蛋白中 TG 分解代谢的主要负调控因子。在动物体内过表达 ApoC3 基因引起高甘油三酯血症 (hypertriglyceridemia, HTG)<sup>[3]</sup>;而该基因敲除后血浆 TG 水平显著降低<sup>[4]</sup>。HTG 是动脉粥样硬化的独立危险因素,与 CHD (心绞痛、心肌梗死) 直接相关<sup>[5-8]</sup>。ApoC3 上存在多个遗传变异位点,其中 Sst I 位点位于 ApoC3 基因的 3' 端非翻译区 (3'-untranslated region, 3' UTR)。目前, ApoC3 基因单核苷酸多态性与 CHD 的相关性被广泛研究,特别是其 Sst I 位点多态性;有些研究<sup>[9-20]</sup> 表明 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 显著相关,而另外的研究<sup>[21-40]</sup> 并没有发现二者之间存在相关性。出现上述矛盾的研究结果可能是单个研究或研究样本量较小使其统计学效力较为低下所致。Lin 等<sup>[41]</sup> 在近期通过 Meta 分析报道 ApoC3 Sst I 多态性可能与 CHD 相关,但该文献不全,仅纳入了 15 篇相关的英文文献<sup>[9, 15, 17, 19-22, 25, 27-28, 32, 39-40, 42-43]</sup>, 还有 19 篇文献<sup>[10-14, 16, 18, 23-24, 26, 29-31, 33-38]</sup> (包括 3 篇中文文献<sup>[10, 23, 35]</sup>) 未纳入分析。因此,本研究拟采用系统评价和 Meta 分析方法全面检索文献和提取数据资料,增大样本量和统计学效力,明确 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 易感性之间的关联性。此外,本研究还

从被纳入的文献中提取不同基因型参试者的血浆 TG 浓度数据进行 Meta 分析,探讨 ApoC3 Sst I 多态性、血浆 TG 水平及 CHD 易感性三者之间的内在联系,为 CHD 防治及其遗传机制的阐明提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索和纳入标准

文献检索:制定统一的检索策略检索国内外相关数据库,查询 2014 年 3 月以前公开发表的探索 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 遗传易感性的相关文献。检索中文文献数据库 (CNKI、万方和 VIP 数据库),关键词包括“心血管病”、“冠心病”、“冠状动脉粥样硬化性心脏病”、“心肌梗死”、“心肌梗塞”、“冠状动脉狭窄”,分别与“载脂蛋白 C III”并列检索。检索英文文献数据库 (PubMed、Medline 和 Web of Science 数据库),关键词包括“coronary artery disease”、“coronary heart disease”、“myocardial infarction”、“coronary atherosclerotic heart disease”、“coronary artery stenosis”、“coronary stenosis”,分别与“ApoC3”、“apolipoprotein CIII”或“ApoCIII”并列检索。

文献纳入标准:(1) 国内外公开发表的探索 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 遗传易感关联性的病例-对照研究,包括回顾性巢式病例对照研究;病例和对照群体具有明确的样本含量;(2) 文献中能直接或间接提取到病例组及对照组的基因型和/或等位基因频率等,可计算比值比 (odds ratio, OR) 值和

95% 可信区间 (95% confidence interval, 95% CI); (3) 文献研究的样本量大小不限; (4) CHD 的诊断使用冠状动脉造影技术, 多态性位点的检测方法可靠; (5) 同一研究人群或同一组研究数据发表 1 篇以上的相关文献, 纳入样本含量最大且数据最为详实的文献; (6) 纳入文献的语种界定为中文和英文。

## 1.2 数据提取

两位作者按照上述文献纳入标准独立检索和评阅文献并提取相关文献信息, 不一致部分作者进行核对和讨论并达成一致。从每一篇被纳入的文献中提取的主要信息包括: (1) 第一作者姓名; (2) 发表年份; (3) 研究人群来源 (种族和国家); (4) 病例组和对照组的样本量; (5) 病例组和对照组的基因型/等位基因频率; (6) 对照组 Hardy-Weinberg 遗传平衡 (Hardy-Weinberg equilibration, HWE)、对照组基因型分布是否符合 HWE 用卡方检验分析 ( $P < 0.05$  认为对照组人群偏离 HWE); (7) 基因分型技术; (8) 不同基因型参试者的血浆 TG 浓度。如果文献中按健康对照组、CHD 组或其他疾病组分别给出了不同基因型的血浆 TG 浓度数据, 作为不同的人群分别提取数据并纳入统计分析; 如果同一篇文章中有多个健康对照组或不同程度的 CHD 组, 根据基因型进行数据合并后纳入统计分析。TG 浓度单位统一采用平均值  $\pm$  标准差 ( $\pm$  SD), 单位为 mmol/L; 如果文献中给出的数据是平均值  $\pm$  标准误 ( $\pm$  SE), 或单位是 mg/dL, 将其转换成  $\pm$  SD 和 mmol/L。

## 1.3 统计学方法

采用 OR 值及其 95% CI 评价 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 遗传易感关联性, 分析模型采用显性 (S2S2/S1S2 比 S1S1)、隐性 (S2S2 比 S1S1/S1S2) 和纯合子模型 (S2S2 比 S1S1)。采用标准化均数差 (SMD) 及 95% CI 评价 ApoC3 Sst I 多态性与血浆 TG 水平的相关性, 因 S2S2 基因型在绝大多数人群中的出现频率较低, 采用显性模型 (S2S2/S1S2 比 S1S1) 对血浆 TG 浓度进行合并分析。Q 统计量检验各种分析模型的异质性, 如纳入研究同质 ( $P_Q > 0.1$  和  $I^2 < 50\%$ ) 采用固定效应模型分析, 反之用随机效应模型分析<sup>[44,45]</sup>。异质性来源运用亚组 (HWE、种族、疾病或健康人群) 并结合 Galbraith 图进行分析。Meta 分析可靠性用敏感性分析评价, 发表偏倚用 Begg's 检验分析<sup>[46]</sup>。使用 Stata 11.0 软件进行统计学分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献的主要特征

检索到 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 相关文献 155 篇 (英文 148 篇, 中文 7 篇), 通过阅读标题、摘要排除 107 篇不相关文献, 剩下 48 篇用于进一步筛选。在这 48 篇文献中, 11 篇因数据不完整被剔除, 3 篇因研究人群有重叠或有交叉被剔除; 2 篇因无对照群体被剔除。最终有 32 篇文献符合纳入标准, 其中英文 29 篇<sup>[9,11-22,24-34,36-40]</sup>, 中文 3 篇<sup>[10,23,35]</sup>。

被纳入的 32 项研究中, 高加索人占 18 项<sup>[11-15,17,21,25-30,32-33,37-38,40]</sup>、亚洲人占 9 项<sup>[9,10,22-24,31,34-36]</sup>, 其他人种占 5 项<sup>[16,18-20,39]</sup>。样本量最少 72 例<sup>[35]</sup>, 最大 2585 例<sup>[27]</sup>。23 项研究<sup>[9-28,33-34,39]</sup>采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP) 基因分型技术, 8 项研究<sup>[29-32,35,37,38,40]</sup>采用 TaqMan 基因分型技术, 1 项研究<sup>[36]</sup>采用 DNA 测序技术。多数研究提供了一些人口学特征, 12 项研究<sup>[9,12,15,18-19,21,23,25,28-29,33,39]</sup>中病例组-对照组年龄匹配, 8 项研究<sup>[9,15,19,22-23,29,33,39]</sup>中病例组-对照组性别匹配, 3 项研究<sup>[18-19,21]</sup>中病例组-对照组吸烟匹配, 其余文献未描述匹配参数。2 项研究<sup>[13,16]</sup>对照组不符合 HWE, 两篇文献<sup>[27,33]</sup>只给出了 S1S1 及 S1S2 + S2S2 合计例数, 无法进行 HWE 平衡检验。纳入 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 相关性分析的 32 篇文献的主要特征和基因型分布情况见表 1。

在 32 篇文献中, 有 15 篇<sup>[10,15,19-25,27,29-30,32-34]</sup>能提取到不同基因型参试者的血浆 TG 浓度数据, 其中 10 篇<sup>[10,20-25,29-30,33]</sup>以健康对照组和 CHD 组分别给出, 5 篇<sup>[15,19,27,32,34]</sup>仅给出了总体人群 (包含健康对照和 CHD) 中不同基因型参试者的血浆 TG 浓度数据。纳入 ApoC3 Sst I 多态性与血浆 TG 水平相关性分析的 15 篇文献的基因型及血浆 TG 浓度数据见表 2。

### 2.2 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 遗传易感关联的 Meta 分析

在不同遗传模式下的 Meta 分析结果如表 3 所示, 在显性、隐性和纯合子遗传模式下 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 之间的关联性均有统计学意义 (显性模式: OR = 1.32, 95% CI 1.10 ~ 1.59,  $P_{OR} = 0.004$ ; 隐性模式: OR = 1.36, 95% CI 1.08 ~ 1.72,  $P_{OR} = 0.009$ ; 纯合子模式: OR = 1.45, 95% CI 1.14 ~

1.84,  $P_{OR} = 0.002$ ) (图 1A、B 和 C)。排除不符合 HWE 的文献后,在 3 种遗传模式下的分析结果与总体效应基本一致(显性模型:  $OR = 1.27, 95\% CI 1.05 \sim 1.52, P_{OR} = 0.013$ ; 隐性模型:  $OR = 1.38, 95\% CI 1.09 \sim 1.75, P_{OR} = 0.007$ ; 纯合子模型:  $OR = 1.46, 95\% CI 1.15 \sim 1.86, P_{OR} = 0.002$ )。按人群来源进行亚组分析,在以阿拉伯人为主的其他人群中, ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 的关联性在 3 种遗传

模式下均有统计学意义(显性模型:  $OR = 2.49, 95\% CI 1.05 \sim 5.95$ ; 隐性模型:  $OR = 7.73, 95\% CI 2.91 \sim 20.54$ ; 纯合子模型:  $OR = 9.28, 95\% CI 3.52 \sim 24.44$ );高加索人群在显性遗传模式下分析关联性有统计学意义( $OR = 1.23, 95\% CI 1.08 \sim 1.40$ ),在隐性和纯合子遗传模式下分析关联性无统计学意义;亚洲人群在 3 种遗传模式下分析其关联性均无统计学意义。

表 1. 纳入 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 相关性分析的文献及提取的部分数据资料

Table 1. Characteristics of included studies of the association between ApoC3 Sst I polymorphism and CHD

第一作者	发表年份	种族(国家)	病例组		对照组		HWE 遗传平衡检验(P 值)
			总例数	S1S1/S1S2/S2S2(例)	总例数	S1S1/S1S2/S2S2(例)	
AshokKumar M <sup>[9]</sup>	2010	亚洲人(印度)	416	189/193/34	416	218/176/22	0.074
但青宏 <sup>[10]</sup>	1995	亚洲人(中国)	43	24/19/0	60	45/15/0	0.268
Ferns GA <sup>[11]</sup>	1986	高加索人(英国)	55	44/9/2	74	71/3/0	0.859
Trembath RC <sup>[12]</sup>	1987	高加索人(英国)	47	34/13/0	35	34/1/0	0.271
De Lorenzo F <sup>[13]</sup>	1993	高加索人(意大利)	39	27/12/0	40	36/3/1	0.023
Aalto-Setälä K <sup>[14]</sup>	1987	高加索人(芬兰)	39	30/9/0	61	51/10/0	0.486
Rigoli L <sup>[15]</sup>	1995	高加索人(意大利)	62	41/21/0	62	52/10/0	0.490
Hussain SS <sup>[16]</sup>	1999	其他(沙特)	54	35/18/1	38	34/3/1	0.027
Wick U <sup>[17]</sup>	1995	高加索人(德国)	212	170/42/0	101	85/16/0	0.387
Abd El-Aziz TA <sup>[18]</sup>	2013	其他(埃及)	156	84/53/19	154	140/13/1	0.270
Abd El-Aziz TA <sup>[19]</sup>	2011	其他(埃及)	200	150/42/8	100	90/10/0	0.599
Sediri Y <sup>[20]</sup>	2011	其他(突尼斯)	326	266/53/7	361	315/45/1	0.647
Liu S <sup>[21]</sup>	2004	高加索人(美国)	378	295/77/6	361	297/60/4	0.623
Chhabra S <sup>[22]</sup>	2004	亚洲人(印度)	158	66/76/16	151	71/66/14	0.811
刘合焜 <sup>[23]</sup>	2005	亚洲人(中国)	267	130/113/24	491	243/215/33	0.111
Bai H <sup>[24]</sup>	1995	亚洲人(日本)	90	43/35/12	65	27/28/10	0.544
Miettinen HE <sup>[25]</sup>	1994	高加索人(芬兰)	82	62/19/1	50	37/12/1	0.981
Marshall HW <sup>[26]</sup>	1994	高加索人(美国)	444	369/75/0	404	343/57/4	0.351
Russo GT <sup>[27]</sup>	2001	高加索人(美国)	202	175/27 <sup>a</sup>	2383	1979/404 <sup>b</sup>	NA
Kee F <sup>[28]</sup>	1999	高加索人(法国)	761	501/112/1	614	645/113/3	0.406
Paulweber B <sup>[29]</sup>	1988	高加索人(意大利)	106	84/22/0	118	93/23/2	0.679
Ordovas JM <sup>[30]</sup>	1991	高加索人(美国)	200	153/44/3	145	122/23/0	0.300
Satoh J <sup>[31]</sup>	1987	亚洲人(日本)	69	28/38/3	82	37/34/11	0.480
Olivieri O <sup>[32]</sup>	2002	高加索人(意大利)	549	452/97/0	251	214/37/0	0.207
Tybjærge A <sup>[33]</sup>	1993	高加索人(丹麦)	49	42/7 <sup>a</sup>	39	27/12 <sup>b</sup>	NA
Aburatani H <sup>[34]</sup>	1988	亚洲人(日本)	26	12/10/4	74	26/39/9	0.332
孟祥文 <sup>[35]</sup>	1990	亚洲人(中国)	27	22/4/1	45	30/15/0	0.180
Wu JH <sup>[36]</sup>	2000	亚洲人(中国)	129	80/38/11	228	125/84/17	0.582
Anderson RA <sup>[37]</sup>	1986	高加索人(美国)	43	34/7/2	36	30/6/0	0.585
Renard E <sup>[38]</sup>	1990	高加索人(法国)	20	17/3/0	67	59/8/0	0.603
Izar MC <sup>[39]</sup>	2003	其他(巴西)	107	81/23/3	104	71/32/1	0.202
Vavatsi NA <sup>[40]</sup>	1995	高加索人(希腊)	95	69/20/0	54	36/12/2	0.449

NA:文献未给出。a:病例组中 S1S2 + S2S2 合计例数;b:对照组中 S1S2 + S2S2 合计例数。

表 2. 纳入 ApoC3 Sst I 多态性与血浆 TG 水平相关性分析的文献及提取的部分数据资料

Table 2. Characteristics of included studies of the association between ApoC3 Sst I polymorphism and plasma TG levels

第一作者	年份	人种	群体类别	S1S1		S1S2 + S2S2	
				例数	TG (mmol/L)	例数	TG (mmol/L)
但青宏 1 <sup>[10]</sup>	1995	亚洲人(中国)	CHD	24	1.4 ± 0.3	19	1.4 ± 0.4
但青宏 2 <sup>[10]</sup>	1995	亚洲人(中国)	健康对照	45	1.3 ± 0.3	15	1.3 ± 0.4
Rigoli L <sup>[15]</sup>	1995	高加索人(意大利)	CHD + 健康对照	93	1.85 ± 0.82	31	2.48 ± 1.46
Abd El-Aziz TA1 <sup>[19]</sup>	2011	其他(埃及)	CHD + 健康对照	240	2.02 ± 0.67	60	2.76 ± 0.79
Abd El-Aziz TA2 <sup>[19]</sup>	2011	其他(埃及)	CHD	150	2.25 ± 0.72	50	3.67 ± 0.60
Sediri Y1 <sup>[20]</sup>	2011	其他(突尼斯)	CHD	260	1.88 ± 0.82	60	1.92 ± 0.82
Sediri Y2 <sup>[20]</sup>	2011	其他(突尼斯)	健康对照	312	1.54 ± 0.92	46	1.46 ± 0.84
Liu S1 <sup>[21]</sup>	2004	高加索人(美国)	CHD	295	2.21 ± 1.58	83	2.55 ± 1.57
Liu S2 <sup>[21]</sup>	2004	高加索人(美国)	健康对照	297	1.69 ± 1.26	64	1.86 ± 0.81
Chhabra S1 <sup>[22]</sup>	2004	亚洲人(印度)	CHD	85	1.59 ± 0.66	108	2.08 ± 0.82
Chhabra S2 <sup>[22]</sup>	2004	亚洲人(印度)	健康对照	71	1.46 ± 0.84	80	1.68 ± 0.84
刘合焜 1 <sup>[23]</sup>	2005	亚洲人(中国)	CHD	130	1.77 ± 0.91	137	2.10 ± 1.93
刘合焜 2 <sup>[23]</sup>	2005	亚洲人(中国)	健康对照	243	1.78 ± 1.05	248	1.98 ± 1.16
刘合焜 3 <sup>[23]</sup>	2005	亚洲人(中国)	2 型糖尿病	118	1.70 ± 1.38	128	2.11 ± 1.73
Bai H1 <sup>[24]</sup>	1995	亚洲人(日本)	CHD	43	1.29 ± 0.67	47	1.47 ± 0.64
Bai H2 <sup>[24]</sup>	1995	亚洲人(日本)	健康对照	27	1.26 ± 0.62	38	1.42 ± 1.12
Miettinen HE1 <sup>[25]</sup>	1994	高加索人(芬兰)	CHD	62	2.01 ± 1.30	19	2.55 ± 1.99
Miettinen HE2 <sup>[25]</sup>	1994	高加索人(芬兰)	健康对照	37	1.58 ± 1.09	12	1.81 ± 1.90
Russo GT <sup>[27]</sup>	2001	高加索人(美国)	CHD + 健康对照	2095	1.36 ± 1.03	413	1.42 ± 1.09
Paulweber B1 <sup>[29]</sup>	1988	高加索人(意大利)	CHD	84	1.58 ± 0.78	22	1.88 ± 0.68
Paulweber B2 <sup>[29]</sup>	1988	高加索人(意大利)	健康对照	93	1.40 ± 0.76	25	1.46 ± 0.91
Ordovas JM1 <sup>[30]</sup>	1991	高加索人(美国)	CHD	153	2.08 ± 1.21	47	2.29 ± 1.03
Ordovas JM2 <sup>[30]</sup>	1991	高加索人(美国)	健康对照	122	1.52 ± 1.19	23	2.10 ± 2.13
Olivieri O <sup>[32]</sup>	2002	高加索人(意大利)	CHD + 健康对照	438	1.75 ± 0.92	96	2.10 ± 1.22
Tybjaerg A1 <sup>[33]</sup>	1993	高加索人(丹麦)	CHD	103	1.82 ± 1.06	17	2.39 ± 1.14
Tybjaerg A2 <sup>[33]</sup>	1993	高加索人(丹麦)	健康对照	66	1.49 ± 0.66	24	1.61 ± 1.08
Aburatani H <sup>[34]</sup>	1988	亚洲人(日本)	CHD + 健康对照	51	2.01 ± 2.07	77	2.19 ± 2.80

表 3. ApoC3 Sst I 多态性与冠心病关联的 Meta 分析结果

Table 3. Meta-analysis of the ApoC3 Sst I polymorphism and CHD association

统计学模型及亚组分析	纳入统计的文献数	病例组/对照组(例)	$P_0^a$	OR (95% CI)	$P_{OR}$
显性模型 (S2S2/S1S2 比 S1S1)					
所有研究	32	5298/7405	< 0.001	1.32 (1.10 ~ 1.59)	0.004
符合 HWE 的研究	30	5205/7327	< 0.001	1.27 (1.05 ~ 1.52)	0.013
高加索人群	18	3230/5038	0.020	1.23 (1.08 ~ 1.40)	0.002
亚洲人群	9	1225/1610	0.111	1.09 (0.93 ~ 1.27)	0.280
其他人群	5	843/757	< 0.001	2.49 (1.05 ~ 5.95)	< 0.001
隐性模型 (S2S2 比 S1S1/S1S2)					
所有研究	30	5047/4983	0.273	1.36 (1.08 ~ 1.72)	0.009
符合 HWE 的研究	28	4954/4905	0.058	1.38 (1.09 ~ 1.75)	0.007
高加索人群	16	2979/2616	0.703	0.86 (0.49 ~ 1.49)	0.582
亚洲人群	9	1225/1610	0.531	1.19 (0.90 ~ 1.58)	0.212
其他人群	5	843/757	0.346	7.73 (2.91 ~ 20.54)	< 0.001
纯合子模型 (S2S2 比 S1S1)					
所有研究	30	5047/4983	0.200	1.45 (1.14 ~ 1.84)	0.002
符合 HWE 的研究	28	4954/4905	0.148	1.46 (1.15 ~ 1.86)	0.002
高加索人群	16	2979/2616	0.680	0.92 (0.53 ~ 1.59)	0.754
亚洲人群	9	1225/1610	0.561	1.22 (0.91 ~ 1.63)	0.177
其他人群	5	843/757	0.281	9.28 (3.52 ~ 24.44)	< 0.001

a: 当  $P_0 < 0.1$  时采用随机效应模式, 反之采用固定效应模式。

### 2.3 ApoC3 Sst I 多态性与血浆 TG 水平关联的 Meta 分析

在总体人群中(包括健康对照、CHD、2 型糖尿病和高脂血症患者等),ApoC3 SstI 多态性与血浆 TG 水平的关联性有统计学意义(SMD = 0.33, 95% CI 0.19

~0.47,  $P_{SMD} < 0.001$ ) (图 1D、表 4)。亚组分析显示,在健康对照人群(SMD = 0.15, 95% CI 0.05 ~ 0.26,  $P_{SMD} < 0.005$ ) 和 CHD 群体(SMD = 0.45, 95% CI 0.13 ~ 0.77,  $P_{SMD} < 0.001$ ) 中 ApoC3 SstI 多态性与血浆 TG 水平的关联性均有统计学意义。

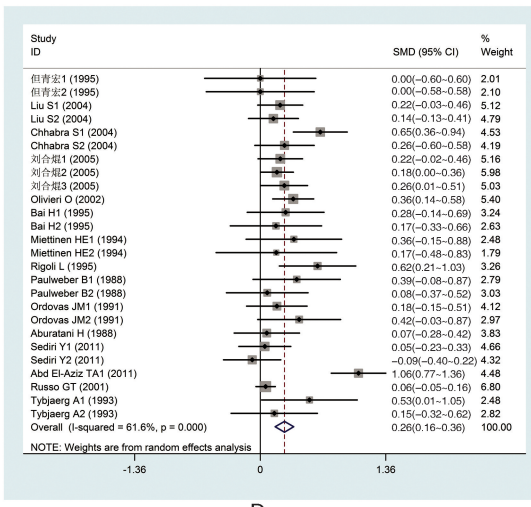
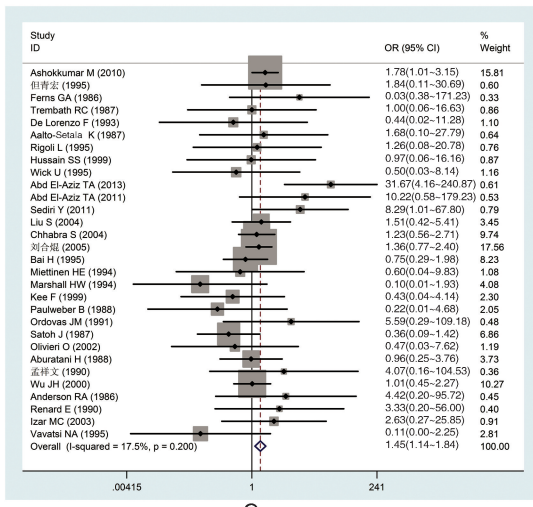
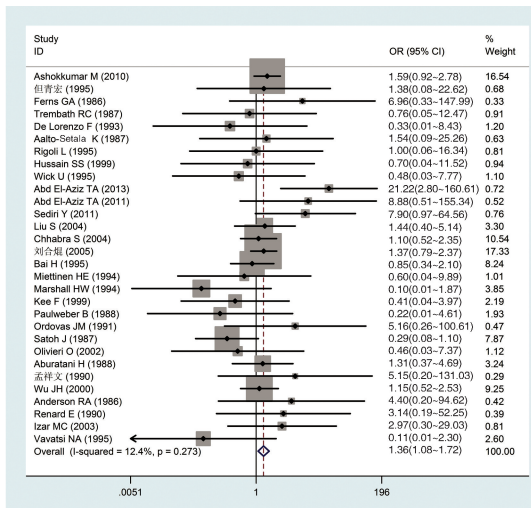
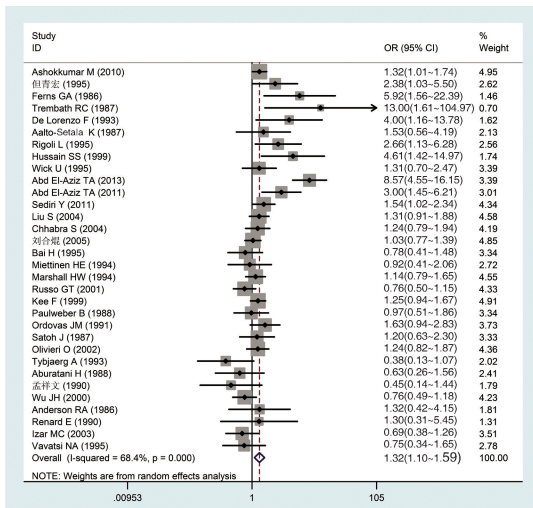


图 1. ApoC3 Sst I 多态性与冠心病及血浆甘油三酯水平的 Meta 分析森林图 A、B 和 C 分别对应于 ApoC3 Sst I 多态性与冠心病关联性分析中的显性模型、隐性模型和纯合子模型;D 为 ApoC3 Sst I 多态性与血浆甘油三酯水平相关性的显性模型分析。

Figure 1. Forest plots of the association between ApoC3 SstI polymorphism and coronary heart disease or plasma triglyceride levels

表 4. ApoC3 Sst I 多态性与血浆 TG 水平关联的 Meta 分析结果

Table 4. Meta-analysis of the ApoC3 Sst I polymorphism and plasma TG levels

分析人群	S1S1 基因型(例)	S1S2 + S2S2 基因型(例)	$P_Q^a$	SMD(95% CI)	$P_{SMD}$
总体人群	5587	1939	< 0.001	0.26(0.16 ~ 0.36)	< 0.001
冠心病人群	1389	609	< 0.001	0.45(0.13 ~ 0.77)	< 0.001
健康人群	1313	575	0.865	0.15(0.05 ~ 0.26)	0.005

a: 当  $P_Q < 0.1$  时采用随机效应模式,反之采用固定效应模式。

### 2.4 异质性来源分析

ApoC3 SstI 多态性与 CHD 遗传易感性的 Meta 分

析中,显性模式下有显著异质性( $I^2 = 68.4\%$ ,  $P_Q < 0.001$ ;表 3)。排除偏离 HWE 的 2 篇文章<sup>[13,16]</sup>后,其

异质性没有明显降低( $I^2 = 64.9\%$ ,  $P_Q < 0.001$ )。按种族进行亚组分析发现高加索人群和其他人群可能是异质性来源(表 3)。Galbraith 图显示 Ferns GA<sup>[11]</sup>、Trembath RC<sup>[12]</sup>、De Lorenzo F<sup>[13]</sup>、Hussain SS<sup>[16]</sup>和 Abd El-Aziz TA<sup>[18-19]</sup>研究是显著离群研究(值),排除上述 6 篇文献后,在显性模式下异质性显著降低( $I^2 = 11.6\%$ ,  $P_Q = 0.301$ );同时在不同遗传模式下,其 OR 和 95% CI 无实质性改变(显性模式:OR = 1.17, 95% CI 1.06 ~ 1.30,  $P_{OR} = 0.002$ ;隐性模式:OR = 1.23, 95% CI 1.09 ~ 1.33,  $P_{OR} = 0.04$ ;纯合子模型:OR = 1.21, 95% CI 1.01 ~ 1.56,  $P_{OR} = 0.034$ ),表明上述 6 篇研究可能是异质性来源。

在 ApoC3 Sst I 多态性与血浆 TG 水平关联的显性模式分析中,总体分析有异质性( $I^2 = 61.6\%$ ,  $P_Q < 0.001$ ),亚组分析显示 CHD 人群可能是异质性来

源(表 4)。Galbraith 图显示 Abd El-Aziz TA1<sup>[19]</sup>、Abd El-Aziz TA2<sup>[19]</sup>和 Russo GT<sup>[27]</sup>等人群是显著离群研究(值)。排除上述人群后,总体分析异质性显著降低( $I^2 = 6.4\%$ ,  $P_Q = 0.373$ ),同时 Meta 分析结果无实质性改变(SMD = 0.23, 95% CI 0.16 ~ 0.30,  $P_{SMD} < 0.001$ )。

## 2.5 发表偏倚及敏感性分析

Begg's 分析表明, ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 遗传易感关联的 Meta 分析不存在发表偏倚( $P > 0.072$ ),漏斗图中各点分布基本对称,无明显发表偏倚(图 2A、B 和 C)。对于 ApoC3 Sst I 多态性与血浆 TG 水平关联性的 Meta 分析, Begg's 检验同样显示没有发表偏倚( $P = 0.826$ ),各研究在漏斗图中的分布基本对称(图 2D)。敏感性分析结果表明当前 Meta 分析的结果是稳定可靠的(图 3)。

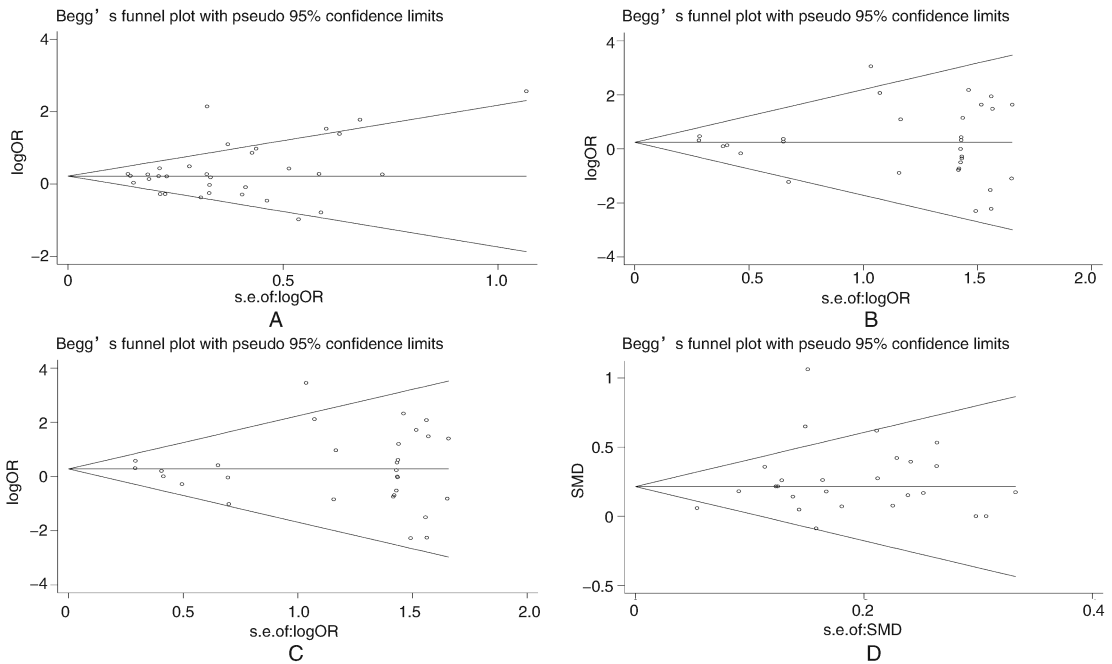


图 2. ApoC3 Sst I 多态性与冠心病及血浆甘油三酯水平关联的发表偏倚检测漏斗图 A、B 和 C 分别对应于 ApoC3 Sst I 多态性与冠心病关联分析中的显性模型、隐性模型和纯合子模型;D 为 ApoC3 Sst I 多态性与血浆甘油三酯水平相关性的显性模型分析。

Figure 2. Begg's funnel plots for publication bias test of the association between ApoC3 Sst I polymorphism and coronary heart disease or plasma triglyceride levels

## 3 讨论

载脂蛋白 C3 存在于乳糜微粒和极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)中。在血浆中 ApoC3 抑制富含甘油三酯的脂蛋白代谢,促使血浆 TG 水平升高。流行病学调查<sup>[47-49]</sup>和实验研究<sup>[3-4]</sup>均显示, ApoC3 血浆浓度升高以及在脂蛋白中的分布异常与 CHD 和 HTG 密切相关。与正常人比较,

HTG 患者 ApoC3 血浆浓度显著增高, VLDL 中 ApoC3 分子数显著增多<sup>[47]</sup>。在小型猪体内过表达 ApoC3 引起 HTG<sup>[3]</sup>;而该基因敲除后血浆 TG 水平显著降低<sup>[4]</sup>。Pollin 等<sup>[48]</sup>报道在美国阿米细人群中, ApoC3 基因第 55 位核苷酸存在 C→T 变异,变异后第 19 位遗传密码由精氨酸密码子变成终止密码子(R19X),变异携带者 ApoC3 血浆浓度减少一半,其空腹及餐后 TG 水平也显著降低。ApoC3

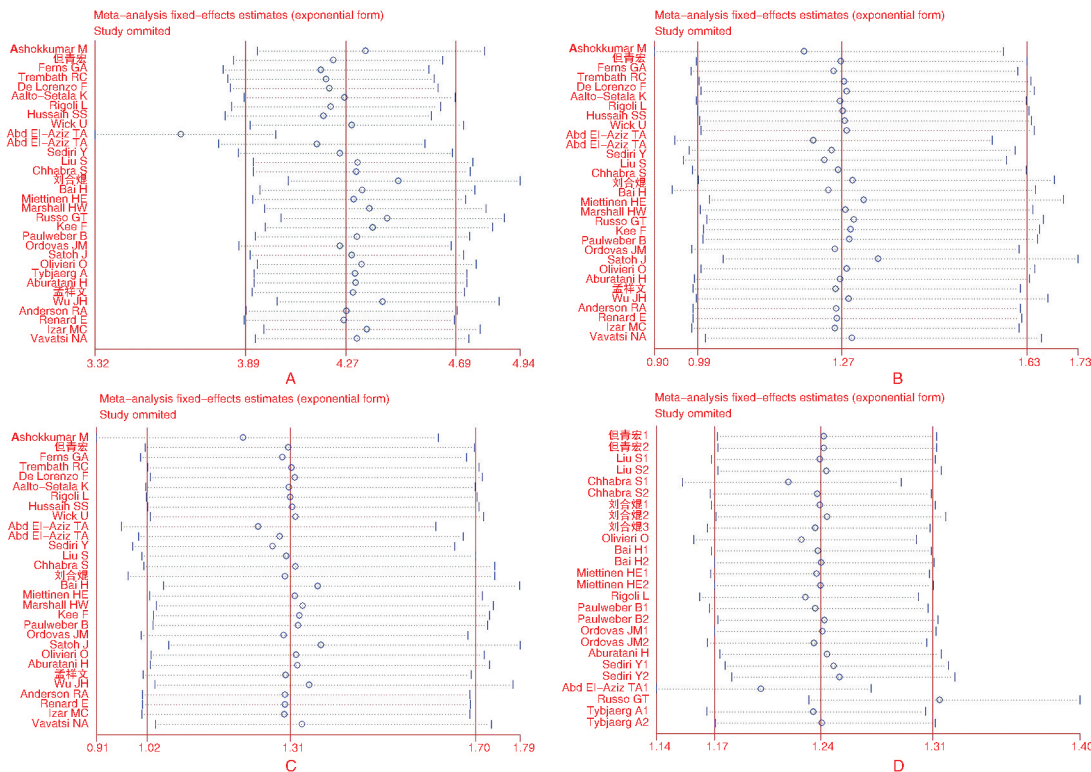


图 3. ApoC3 Sst I 多态性与冠心病及血浆 TG 水平关联的敏感性分析图 A、B 和 C 分别对应于 ApoC3 Sst I 多态性与冠心病关联分析中的显性模型、隐性模型和纯合子模型;D 为 ApoC3 Sst I 多态性与血浆 TG 水平相关性的显性模型分析。

Figure 3. The plots for sensibility analysis of the association between ApoC3 Sst I polymorphism and CHD or plasma TG levels

R19X 变异人群在血浆 ApoC3 和 TG 下降的同时,冠状动脉造影显示动脉硬化程度明显低于对照人群。一般认为,高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 是 CHD 的保护性因素。然而, Jensen 等<sup>[49]</sup> 研究发现不含 ApoC3 的 HDL 与 CHD 呈负相关,而含有 ApoC3 的 HDL 却与 CHD 呈正相关。

ApoC3 基因内部及周围存在多个遗传变异位点,这些变异位点可能在一定程度上影响 ApoC3 基因功能及对脂蛋白代谢的调节。多态性位点 Sst I 位于 ApoC3 基因的 3' 非翻译区,是研究得较为广泛的一个变异位点。该多态性位点由 C 变异成 G, C 为主要等位基因(S1), G 为次要等位基因(S2)。截止 2014 年 3 月,国内外文献数据库中收录了一系列有关 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 的相关性研究<sup>[9-40]</sup>。但由于样本量、人种和地域差异等因素,各研究结果间差异较大。在本研究纳入的 32 项研究中,12 项研究<sup>[9-20]</sup> 得出阳性结果,即 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 易感性显著相关;20 项<sup>[21-40]</sup> 得出阴性结果,没有发现 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 之间存在相关性。因此,本研究从循证医学的角度,对 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 易感性的所有文献进行

全面回顾。分析结果显示, ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 存在显著相关性。尽管本研究结果与 Lin 等<sup>[41]</sup> 的结果基本一致,但本研究中纳入了更多的文献,有 19 项病例-对照研究<sup>[10-14, 16, 18, 23-24, 26, 29-31, 33-38]</sup> 在 Lin 等<sup>[41]</sup> 的报道中没有纳入。因此,本研究统计效力更高,获得的统计结果(OR 值及 95% CI)更为准确、可靠。

本研究中,对给出了不同基因型参试者血浆 TG 浓度的 15 项研究<sup>[10, 15, 19-25, 27, 29-30, 32-34]</sup> 进行 Meta 分析发现, ApoC3 Sst I 多态性与血浆 TG 水平显著相关(表 4),且这种相关性在 CHD 患者(SMD = 0.45, 95% CI 0.13 ~ 0.77) 和健康人群中(SMD = 0.15, 95% CI 0.05 ~ 0.26) 均有统计学意义。HTG 是动脉粥样硬化的独立危险因子,与 CHD 直接相关<sup>[5-8]</sup>。本研究结果提示, ApoC3 Sst I 多态性对 CHD 易感性的影响可能是通过 HTG 介导的,即 ApoC3 Sst I 多态性可能首先引起血浆 TG 升高,后者进一步导致 CHD 的发生发展。

在 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 易感关联性的分析中,采用了以人群来源(高加索人群、亚洲人群和其他人群)为基础的亚组分析,发现在不同人群中



ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 的相关程度不同。在以阿拉伯人为主的其他人群中 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 的关联性最为显著 (显性模型: OR = 2.49, 95% CI 1.05 ~ 5.95; 隐性模型: OR = 7.73, 95% CI 2.91 ~ 20.54; 纯合子模型: OR = 9.28, 95% CI 3.52 ~ 24.44); 在高加索人群中, 仅显性模型分析显示 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 存在显著相关性 (OR = 1.23, 95% CI 1.08 ~ 1.40); 而在亚洲人群中, 所有合并方式均显示 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 的相关性无统计学意义。ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 在不同人群中的关联差异可能来源于不同的遗传背景、膳食结构和生活方式等。研究表明, 遗传多态性位点对血脂及心血管病的影响与其他环境因素存在交互作用<sup>[50]</sup>。

本研究存在一定的局限性: (1) 在本研究所纳入的 32 篇文献中, 主要以回顾性研究为主, 冠心病死亡例数没有被纳入; (2) 有少数研究 ApoC3 Sst I 多态性与 CHD 相关性的文献<sup>[42-43]</sup> 无法获取到有效的基因型数据, 通过与第一作者或通讯作者联系均无回复, 故本研究中排除该研究, 可能对统计效力有一定影响; (3) ApoC3 Sst I 多态性与血浆 TG 水平的关联分析中, 仅从本研究纳入的 32 篇文献中提取相关数据, 没有全面检索相关文献进行 Meta 分析。

综上所述, 本文 Meta 分析显示 ApoC3 基因 Sst I 多态性与 CHD 遗传易感和血浆 TG 水平关联。通过随机、多中心、大样本的前瞻性试验或全基因组测序来进一步验证本研究结果是有必要的。

#### [参考文献]

[1] World Health Organization. The Atlas of Heart Disease and Stroke [OL]. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/atlas/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/).

[2] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-419.

[3] Wei J, Ouyang H, Wang Y, et al. Characterization of a hypertriglyceridemic transgenic miniature pig model expressing human apolipoprotein CIII[J]. FEBS J, 2012, 279(1): 91-99.

[4] Gerritsen G, Rensen PC, Kypreos KE, et al. ApoC-III deficiency prevents hyperlipidemia induced by apoE overexpression[J]. J Lipid Res, 2005, 46(7): 1466-473.

[5] Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies[J]. Circulation, 2007, 115(4): 450-458.

[6] Stauffer ME, Weisenfluh L, Morrison A. Association between triglycerides and cardiovascular events in primary populations: a Meta-regression analysis and synthesis of evidence[J]. Vasc Health Risk Manag, 2013, 9: 671-680.

[7] Staniak HL, Salgado Filho W, Miname MH, et al. Association between postprandial triglycerides and coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography[J]. Atherosclerosis, 2014, 233(2): 381-386.

[8] Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(7): 724-730.

[9] AshokKumar M, Subhashini NG, SaiBabu R, et al. Genetic variants on apolipoprotein gene cluster influence triglycerides with a risk of coronary artery disease among Indians[J]. Mol Biol Rep, 2010, 37(1): 521-527.

[10] 但青宏, 黄元伟, 彭章平, 等. 冠心病的载脂蛋白 AI-CIII-AIV 基因簇多态性分析[J]. 中华医学杂志, 1995, 75(10): 584-587.

[11] Ferns GA, Galton DJ. Haplotypes of the human apoprotein AI-CII-AIV gene cluster in coronary atherosclerosis[J]. Hum Genet, 1986, 73(3): 245-249.

[12] Trembath RC, Thomas DJ, Hendra TJ, et al. Deoxyribonucleic acid polymorphism of the apoprotein AI-CIII-AIV gene cluster and coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes[J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1987, 294(6587): 1577-578.

[13] De Lorenzo F, Rubba P, Monticelli A, et al. Coronary heart disease, echo-Doppler evidence of peripheral arterial disease and polymorphism of apolipoprotein B gene and Apo AI/CIII cluster[J]. Angiology, 1993, 44(10): 785-790.

[14] Aalto-Setälä K, Kontula K, Sane T, et al. DNA polymorphisms of apolipoprotein A-I/C-III and insulin genes in familial hypertriglyceridemia and coronary heart disease[J]. Atherosclerosis, 1987, 66(1-2): 145-152.

[15] Rigoli L, Raimondo G, Di Benedetto A, et al. Apolipoprotein AI-CIII-AIV genetic polymorphisms and coronary heart disease in type 2 diabetes mellitus[J]. Acta Diabetol, 1995, 32(4): 251-256.

[16] Hussain SS, Buraiki J, Dzimir N, et al. Polymorphism in apoprotein-CIII gene and coronary heart disease[J]. Ann Saudi Med, 1999, 19(3): 201-205.

[17] Wick U, Witt E, Engel W. Restriction fragment length polymorphisms at the apoprotein genes AI, CIII and B-100 and in the 5' flanking region of the insulin gene as possible markers of coronary heart disease[J]. Clin Genet, 1995, 47(4): 184-190.

[18] Abd-El-Aziz TA, Mohamed RH, El-Shal AS. Synergistic effect between lipoprotein lipase and apolipoprotein C3 genes in determining the severity of coronary artery disease[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2013, 6(3): 430-435.

[19] Abd-El-Aziz TA, Mohamed RH, Hashem RM. Association of lipoprotein lipase and apolipoprotein C-III genes polymorphism with acute myocardial infarction in diabetic patients[J]. Mol Cell Biochem, 2011, 354(1-2): 141-150.

[20] Sediri Y, Kallel A, Feki M, et al. Association of a DNA polymorphism of the apolipoprotein AI-CIII-AIV gene cluster with myocardial infarction in a Tunisian population[J]. Eur J Intern Med, 2011, 22(4): 407-411.

[21] Liu S, Song Y, Hu FB, et al. A prospective study of the APOAI

- XmnI and APOC3 Sst I polymorphisms in the APOA1/C3/A4 gene cluster and risk of incident myocardial infarction in men[J]. *Atherosclerosis*, 2004, 177(1): 119-126.
- [22] Chhabra S, Narang R, Lakshmy R, et al. Apolipoprotein C3 Sst I polymorphism in the risk assessment of CAD[J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 259(1-2): 59-66.
- [23] 刘合焜, 李雪飞, 张思仲, 等. APOC3 基因 Sst I 单核苷酸多态性与冠心病、II 型糖尿病合并高甘油三酯血症的关联性研究[J]. *遗传学报*, 2005, 32(2): 11-18.
- [24] Bai H, Saku K, Liu R, et al. Association between coronary heart disease and the apolipoprotein A-I/C-III/A-IV complex in a Japanese population[J]. *Hum Genet*, 1995, 95(1): 102-104.
- [25] Miettinen HE, Korpela K, Hämäläinen L, et al. Polymorphisms of the apolipoprotein and angiotensin converting enzyme genes in young North Karelian patients with coronary heart disease [J]. *Hum Genet*, 1994, 94(2): 189-192.
- [26] Marshall HW, Morrison LC, Wu LL, et al. Apolipoprotein polymorphisms fail to define risk of coronary artery disease: Results of a prospective, angiographically controlled study [J]. *Circulation*, 1994, 89(2): 567-577.
- [27] Russo GT, Meigs JB, Cupples LA, et al. Association of the Sst-I polymorphism at the APOC3 gene locus with variations in lipid levels, lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: the Framingham offspring study [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 158(1): 173-181.
- [28] Kee F, Amouyel P, Fumeron F, et al. Lack of association between genetic variations of apo A-I-C-III-A-IV gene cluster and myocardial infarction in a sample of European male: ECTIM study [J]. *Atherosclerosis*, 1999, 145(1): 187-195.
- [29] Paulweber B, Friedl W, Krempler F, et al. Genetic variation in the apolipoprotein AI-CIII-AIV gene cluster and coronary heart disease[J]. *Atherosclerosis*, 1988, 73(2-3): 125-133.
- [30] Ordoas JM, Civeira F, Genest J Jr, et al. Restriction fragment length polymorphisms of the apolipoprotein A-I, C-III, A-IV gene locus: Relationships with lipids, apolipoproteins, and premature coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 1991, 87(1): 75-86.
- [31] Satoh J, Hattori N, Onuki M, et al. Apolipoprotein AI-CIII gene polymorphisms in Japanese myocardial infarction survivors[J]. *Jinrui Idengaku Zasshi*, 1987, 32(1): 15-20.
- [32] Olivieri O, Stranieri C, Bassi A, et al. ApoC-III gene polymorphisms and risk of coronary artery disease[J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(12): 1 450-457.
- [33] Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Gerdes LU, et al. Genetic markers in the apo AI-CIII-AIV gene cluster for combined hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, and predisposition to atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 1993, 100(2): 157-169.
- [34] Aburatani H, Matsumoto A, Itoh H, et al. Deoxyribonucleic acid (DNA) polymorphism in the apolipoprotein AI gene: a study in a Japanese population[J]. *Jpn J Med*, 1988, 27(1): 56-59.
- [35] 孟祥文, 张贵寅, 李璞, 等. 载脂蛋白 AI-CIII 基因区域 DNA 多态性及单倍型与冠心病的关系[J]. *遗传学报*, 1990, 17(6): 411-417.
- [36] Wu JH, Kao JT, Wen MS, et al. DNA polymorphisms at the apolipoprotein A1-CIII loci in Taiwanese: correlation of plasma APOCIII with triglyceride level and body mass index[J]. *J Formos Med Assoc*, 2000, 99(5): 367-374.
- [37] Anderson RA, Benda TJ, Wallace RB, et al. Prevalence and associations of apolipoprotein A-I linked DNA polymorphisms; results from a population study[J]. *Genet Epidemiol*, 1986, 3(6): 385-397.
- [38] Renard E, Dupuy AM, Monnier L, et al. DNA restriction polymorphisms of the apolipoprotein AI-CIII-AIV gene cluster: a genetic determinant of atherosclerosis in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 1991, 8(4): 354-360.
- [39] Izar MC, Fonseca FA, Ihara SS, et al. Risk factors, biochemical markers, and genetic polymorphisms in early coronary artery disease[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2003, 80(4): 388-395.
- [40] Vavatsi NA, Kouidou SA, Geleris PN, et al. Increased frequency of the rare PstI allele (P2) in a population of CAD patients in northern Greece[J]. *Clin Genet*, 1995, 47(1): 22-26.
- [41] Lin B, Huang Y, Zhang M, et al. Association between apolipoprotein C3 Sst I, T-455C, C-482T and C1100T polymorphisms and risk of coronary heart disease[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(1): e004 156.
- [42] Bhanushali AA, Das BR. Influence of genetic variants in the apolipoprotein A5 and C3 gene on lipids, lipoproteins, and its association with coronary artery disease in Indians[J]. *J Community Genet*, 2010, 1(3): 139-148.
- [43] Wong WM, Hawe E, Li LK, et al. Apolipoprotein AIV gene variant S347 is associated with increased risk of coronary heart disease and lower plasma apolipoprotein AIV levels[J]. *Circ Res*, 2003, 92(9): 969-975.
- [44] Thakkinian A, McEvoy M, Minelli C, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between beta 2-adrenoceptor polymorphisms and asthma: a HuGE review[J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 162(3): 201-211.
- [45] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1 539-558.
- [46] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629-634.
- [47] Batal R, Tremblay M, Barrett PH, et al. Plasma kinetics of apoC III and apoE in normolipidemic and hypertriglyceridemic subjects [J]. *J Lipid Res*, 2000, 41(5): 706-718.
- [48] Pollin TI, Damcott CM, Shen H, et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection[J]. *Science*, 2008, 322(5908): 1 702-705.
- [49] Jensen MK, Rimm EB, Furtado JD, et al. Apolipoprotein C-III as a Potential modulator of the association between HDL-cholesterol and incident coronary heart disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(2): e000 232.
- [50] Song YY, Gong RR, Zhang Z, et al. A high-carbohydrate diet enhances the adverse effect of the S2 allele of APOC3 Sst I polymorphism on the TG/HDL-C ratio only in young Chinese females[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2011, 44(6): 524-530.