

本文引用: 贾薇, 田荣波, 田志. Furin 启动子甲基化率与非糖尿病成人血脂的相关性[J]. 2025, 33(4): 342-347. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.04.009.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-04-0342-06

Furin 启动子甲基化率与非糖尿病成人血脂的相关性

贾薇¹, 田荣波¹, 田志²

1. 吉首大学医学院, 2. 吉首大学附属第一医院神经外科, 湖南省吉首市 416000

[摘要] [目的] 探索 Furin 启动子区不同胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)位点甲基化率与非糖尿病成人血脂的相关性。[方法] 本研究是一项横断面研究。研究人群来自 Gusu 队列的非糖尿病成人。收集该人群基线时 Furin 启动子区 8 个 CpG 位点的甲基化率和血糖、血脂、血压等检测指标, 通过差异分析和 Logistic 回归模型分析该 8 个 CpG 位点的甲基化率与血脂的相关性。E 值评估 CpG 位点甲基化率与血脂关系的稳健性。[结果] Furin 启动子区 CpG 位点甲基化率只与血总胆固醇(TC)的水平相关。TC 升高组的 CpG4 位点甲基化率较 TC 正常组下降($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示 CpG2 位点甲基化率(每改变 10%)与血 TC 升高独立相关($OR = 1.62$, $95\% CI: 1.05 \sim 2.51$, $P = 0.031$)。调整相关协变量后, 不同年龄/性别亚组人群中 CpG2 位点甲基化率升高依然与 TC 升高正相关。按照多因素分析中 CpG2 位点甲基化率与 TC 升高风险的相关性计算出的 E 值为 2.62, 支持该两者关系的稳健性。[结论] Furin 启动子 CpG2 位点甲基化率升高是血 TC 升高的独立危险因素。该位点可能成为调节血 TC 的潜在靶点。

[关键词] Furin; 启动子; 甲基化; 血脂; 相关性

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation between Furin promoter methylation rate and blood lipids in non-diabetic adults

JIA Wei¹, TIAN Rongbo¹, TIAN Zhi²

1. School of Medicine, Jishou University, Jishou, Hunan 416000, China; 2. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou, Hunan 416000, China

[ABSTRACT] **Aim** To explore the correlation between methylation rate of different cytosine-phosphate-guanine (CpG) sites in the Furin promoter region and blood lipids in non-diabetic adults. **Methods** This study was a cross-sectional study. The study population was non-diabetic adults from the Gusu cohort. The methylation rates of the eight CpG sites in the Furin promoter region, blood glucose, blood lipids, blood pressure and other assays in this population at baseline were collected, and the correlation between the methylation rates of these sites and blood lipids were investigated by variance analysis and Logistic regression models. The E-value was used to evaluate the robustness of the relationship between methylation rates of the CpG sites and blood lipids. **Results** The methylation rates of CpG sites in Furin promoter region were only correlated with the level of total cholesterol (TC). The methylation rate of CpG4 site was lower in TC increased group than that in normal group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that methylation rate at CpG2 site (with a change of 10%) was independently correlated with elevated blood TC ($OR = 1.62$, $95\% CI: 1.05 \sim 2.51$, $P = 0.031$). After adjusting for relevant covariates, the methylation rate of CpG2 was still positively correlated with elevated TC in subgroups of different ages/genders. The E-value calculated according to the correlation between the methylation rate of CpG2 and the risk of elevated TC in the multifactorial analysis was 2.62, which supported the robustness of this relationship. **Conclusion** Elevated methylation rate of CpG2 site in the Furin promoter region is an independent risk factor for elevated blood TC. This site may be a potential target for regulating blood TC.

[KEY WORDS] Furin; promoter; methylation; blood lipid; correlation

[收稿日期] 2024-08-23

[修回日期] 2024-12-05

[基金项目] 湖南省卫生适宜技术推广项目(202218015878);湖南省卫生健康高层次人才重大科研专项项目(R2023172);吉首大学博士科研资助项目(201811)

[作者简介] 贾薇, 博士, 讲师, 研究方向为心脑血管病基础与转化, E-mail: jiaweiwei100@126.com. 通信作者田志, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为脑血管疾病、颅脑损伤以及脑肿瘤基础与转化, E-mail: tztz17@163.com.

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 以其高发病率和死亡率成为全球健康的重大挑战, 其中血脂异常是导致动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 进而发展为 CVD 的主要独立危险因素^[1-3]。近年来, 表观遗传学尤其是 DNA 甲基化在血脂改变和 CVD 发生发展中的作用日益受到重视^[4-7]。

Furin 基因编码的 Furin 蛋白, 属于前蛋白转化酶枯草溶菌素 (proprotein convertase subtilisin/kexin, PCSK) 家族, 能将多种关键多肽和蛋白前体剪切加工成具有生物活性的形式^[8]。研究表明, Furin 蛋白参与多种血脂代谢和 As 相关通路的调节, 从而影响 As 及其他血脂相关疾病的进展^[9-12]。作为调控 Furin 蛋白表达的一种重要机制, Furin 启动子甲基化也在多种血脂相关疾病进展中发挥重要作用, 例如 Furin 启动子高甲基化与高血压及糖尿病患病风险增加相关, 缺血性脑卒中患者表现出 Furin 启动子甲基化水平下调等^[13-15]。然而, 目前尚缺乏关于 Furin 启动子甲基化与血脂水平相关性的报道。

本研究旨在通过基于社区人群的横断面研究, 分析非糖尿病成人中 Furin 启动子甲基化率与血脂参数 [包括甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)] 之间的相关性。本研究不仅有助于深入理解 CVD 的表观遗传机制, 还可能为未来预防、诊断及治疗策略的开发提供新的视角和潜在靶点。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究是对 Dryad 开放数据库中 Gusu 队列研究的二次分析。该队列研究是一项基于社区的前瞻性纵向研究, 旨在确定中国中老年人 CVD 的新危险因素和潜在干预目标^[13]。该队列纳排流程如下: 于 2010 年 1 月—5 月招募来源于江苏苏州社区的 2 706 例参与者, 并进行随访。排除: (1) CVD 病史 ($n=101$); (2) 缺乏血液样本 ($n=107$); (3) 基线时患糖尿病 ($n=217$); (4) 随访期间死亡 ($n=23$); (5) 拒绝参加随访检查 ($n=422$)。按上述标准筛选出 1 836 例参与者纳入上述队列中。该队列研究得到了苏州大学伦理委员会的批准 (批准号: SUDA20200601H02) 并获得所有参与者的书面知情同意。本研究采用该队列基线时的数据, 在排除甲基化位点 CpG2 和 CpG8 各 1 例数据缺失的情况下,

最终纳入 1 834 例受试者进行二次横断面分析。

1.2 Furin 启动子甲基化率和血糖、血脂、血压检测

Furin 启动子甲基化率检测如参考文献所述^[13]。检测流程简述如下: 于基线检查时抽取的外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中分离基因组 DNA。基于人类参考基因组序列 GRCh37 版本中 Furin 启动子甲基化的基因组坐标, 设计引物以检测胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤 (cytosine-phosphate-guanine, CpG) 岛内的最大 CpG 位点。每个 CpG 二核苷酸的甲基化率计算为甲基化等位基因占甲基化和未甲基化等位基因总和的百分比。最终在 Furin 启动子甲基化区域的 8 个 CpG 位点上定量 DNA 甲基化率。最终靶向序列为 [Chr15:91415936-91416189, 正向链, 相对于转录起始位点 (transcription start site, TSS): +914 bp ~ +1 168 bp] (图 1)。

血糖、血脂和血压检测详见参考文献^[13]。血糖检测: 禁食过夜后查空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)。入组时排除糖尿病参与者。糖尿病被定义为存在以下情况之一: (1) FPG ≥ 7.0 mmol/L; (2) 先前诊断为糖尿病或者目前使用胰岛素或口服降糖药物。血压检测: 参与者休息至少 5 min 后, 使用标准水银血压计以坐姿连续测量血压 3 次, 取平均值作为血压值。血脂检测: 使用自动生物化学分析仪 (Hitachi7020, 日本日立) 测量血脂, 包括 TG、TC、LDLC 和 HDLC。TG < 2.3 mmol/L 为正常组, ≥ 2.3 mmol/L 为升高组。TC < 6.2 mmol/L 为正常组, ≥ 6.2 mmol/L 为升高组。LDLC < 4.1 mmol/L 为正常组, ≥ 4.1 mmol/L 为升高组。HDLC ≥ 1 mmol/L 为正常组, < 1 mmol/L 为降低组。血脂分组标准参见《中国血脂管理指南(2023 版)》^[16]。

1.3 统计学处理方法

所有统计分析均使用 R 软件 (Version 4.2.2) 和风锐统计软件 (Version 1.8) 完成。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。使用单因素和多因素 Logistic 回归模型观察 Furin 启动子甲基化率 (每改变 10%) 与不同血脂变化的相关性, 观察值为比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95% CI)。E 值 (E value) 用于评价未调整的混杂因素对 OR 值的影响^[17]。使用在线计算平台 (<https://www.evalue-calculator.com>) 计算 E 值^[18]。上述检验中双侧 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

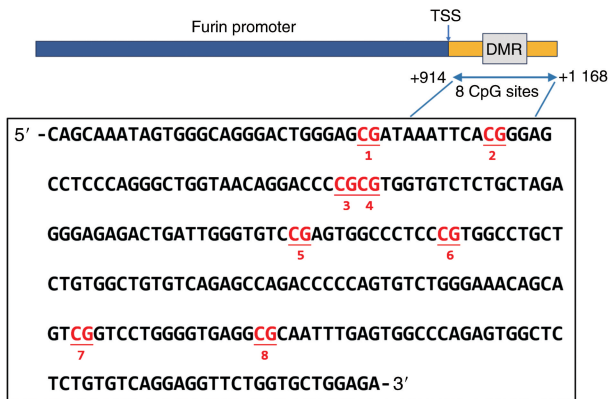


图 1. Furin 基因启动子甲基化位点示意图
 图片来源于文献[13]。DMR: 差异性甲基化区域
 (differentially methylated region)。

Figure 1. Illustration of Furin promoter methylation sites

2 结果

2.1 研究人群基线资料

本研究人群为江苏苏州社区的非糖尿病成人($n = 1\ 832$), 年龄(52.37 ± 9.07)岁。男性和女性分别占比 36.95% 和 63.05%。血糖为(5.11 ± 0.67) mmol/L。收缩压和舒张压分别为(129.63 ± 16.37) mmHg 和 (84.69 ± 9.21) mmHg。TG 升高者、TC 升高者、LDLC 升高者和 HDLC 降低者分别占总人群的 10.04%、12.83%、7.81% 和 4.91%。Furin 启动子甲基化不同位点甲基化率由高到低分别为 CpG8、CpG3、CpG5、CpG1、CpG4、CpG7、CpG6 和 CpG2(表 1)。

2.2 不同血脂分组中 Furin 启动子的甲基化率

对于不同血脂分组, Furin 启动子甲基化率的差异只体现在 TC 分组中。TC 升高组的 Furin 启动子

CpG4 位点甲基化率较 TC 正常组下降 2.15% ($P < 0.05$), 其余 CpG 位点甲基化率在两组之间差异无显著性, 提示 CpG4 位点甲基化率升高可能与血 TC 升高负相关(图 2)。

表 1. 研究人群基线资料

Table 1. Baseline data of the study population

变量	总人群 ($n = 1\ 832$)
年龄/岁	52.37 ± 9.07
性别/[例(%)]	男 677(36.95) 女 1 155(63.05)
FPG/(mmol/L)	5.11 ± 0.67
收缩压/(mmHg)	129.63 ± 16.37
舒张压/(mmHg)	84.69 ± 9.21
TG 分组/[例(%)]	正常 1 648(89.96) 升高 184(10.04)
TC 分组/[例(%)]	正常 1 597(87.17) 升高 235(12.83)
LDLC 分组/[例(%)]	正常 1 689(92.19) 升高 143(7.81)
HDLC 分组/[例(%)]	正常 1 742(95.09) 降低 90(4.91)
Furin 启动子 CpG 位点甲基化率/%	CpG1 48.92 ± 6.58 CpG2 12.84 ± 4.02 CpG3 62.22 ± 6.02 CpG4 40.89 ± 5.89 CpG5 51.69 ± 5.97 CpG6 35.13 ± 5.78 CpG7 40.45 ± 5.81 CpG8 87.48 ± 4.03

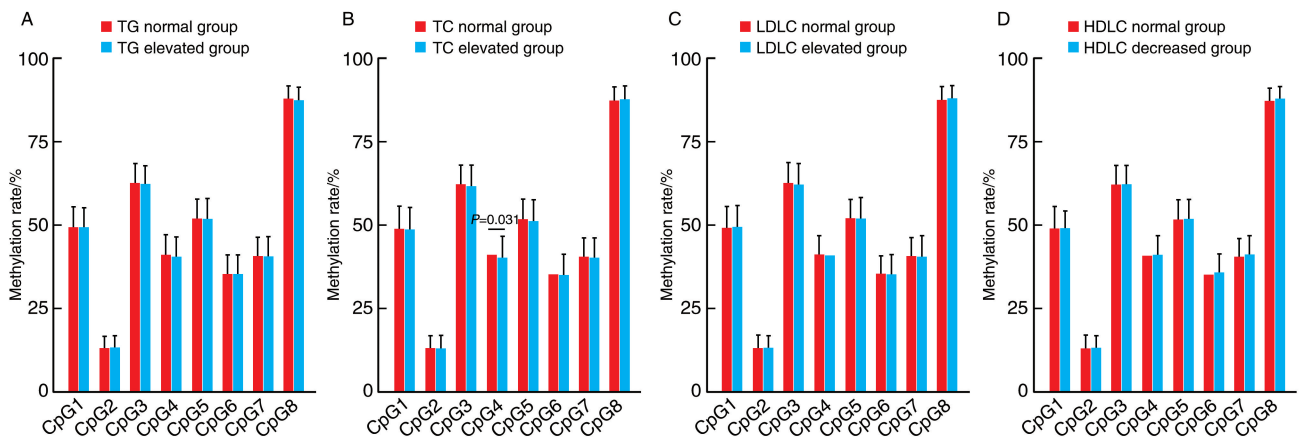


图 2. 不同血脂分组中 Furin 启动子甲基化率

A、B、C、D 分别代表不同 TG、TC、LDLC 和 HDLC 分组中 Furin 启动子甲基化率。

Figure 2. Furin promoter methylation rates in different lipid groups

2.3 Furin 启动子的甲基化率与不同血脂变化的相关性

Logistic 回归分析结果显示, Furin 启动子甲基化率也仅与 TC 相关(其余血脂成分已计算未显示)。单因素 Logistic 回归分析中, CpG4 位点甲基化率升高与 TC 升高负相关 ($OR = 0.78, 95\% CI: 0.62 \sim 0.98, P = 0.032$); 多因素 Logistic 回归分析中, CpG2 位点甲基化率升高是 TC 升高的独立危险因素 ($OR = 1.62, 95\% CI: 1.05 \sim 2.51, P = 0.031$) (表 2)。调整相关协变量(年龄、性别、FPG、收缩压、舒张压、其他 CpG 位点甲基化率)后, 分析不同

年龄/性别亚组人群中 CpG2 位点甲基化率与 TC 升高风险的相关性, 结果发现亚组分析的 P 值不显著, 考虑与亚组分析纳入的样本数减少相关, 但其效应值与整体的效应值一致, 提示 CpG2 位点甲基化率升高依然与 TC 升高正相关(表 3)。

考虑到 Logistic 分析结果不稳定, 以及本研究未调整因素(如吸烟、饮酒和体质指数等)对 OR 值的潜在影响, 我们使用 E 值评估 Furin 启动子 CpG2 位点甲基化率与 TC 升高关联的稳健性。计算出的 E 值为 2.62, 表明 CpG2 位点甲基化率与 TC 升高的关联性是稳健的(图 3)。

表 2. TC 相关的单因素和多因素 Logistic 回归分析

Table 2. Univariate and multivariate Logistic regression analysis of TC related factors

变量	单因素		多因素	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
年龄	1.04(1.03 ~ 1.06)	<0.001	1.04(1.02 ~ 1.06)	<0.001
性别(与男性相比)	1.26(0.94 ~ 1.69)	0.117	1.39(1.02 ~ 1.9)	0.035
FPG	1.21(0.98 ~ 1.48)	0.072	1.05(0.84 ~ 1.3)	0.68
收缩压	1.01(1.01 ~ 1.02)	<0.001	1.01(0.99 ~ 1.02)	0.349
舒张压	1.02(1 ~ 1.03)	0.038	1.01(0.99 ~ 1.03)	0.366
Furin 启动子甲基化 CpG 位点甲基化率(每 10%)				
CpG1	0.92(0.75 ~ 1.13)	0.428	1.04(0.75 ~ 1.43)	0.832
CpG2	1.02(0.73 ~ 1.44)	0.902	1.62(1.05 ~ 2.51)	0.031
CpG3	0.89(0.71 ~ 1.11)	0.296	0.92(0.62 ~ 1.36)	0.665
CpG4	0.78(0.62 ~ 0.98)	0.032	0.72(0.49 ~ 1.08)	0.112
CpG5	0.84(0.67 ~ 1.06)	0.14	0.82(0.56 ~ 1.22)	0.332
CpG6	0.93(0.74 ~ 1.18)	0.574	1.25(0.85 ~ 1.83)	0.264
CpG7	0.88(0.7 ~ 1.12)	0.305	0.94(0.67 ~ 1.31)	0.696
CpG8	1.13(0.81 ~ 1.59)	0.469	1.27(0.86 ~ 1.88)	0.23

表 3. 亚组人群中 Furin 启动子 CpG2 位点甲基化率(每 10%)与 TC 升高风险的关联

Table 3. Association of methylation rate (per 10%) at the CpG2 site of the Furin promoter with risk of elevated TC in subgroups

亚组人群	n	TC 升高/ [例(%)]	OR	95% CI	P 值
年龄					
<60 岁	1 429	171(11.97)	1.61	0.97 ~ 2.65	0.063
≥60 岁	403	64(15.88)	1.9	0.71 ~ 5.04	0.199
性别					
男	677	76(11.23)	1.58	0.74 ~ 3.38	0.238
女	1 155	159(13.77)	1.7	0.98 ~ 2.94	0.057

注:调整因素包括年龄、性别、FPG、收缩压、舒张压、除 CpG2 以外的其他 CpG 位点甲基化率。

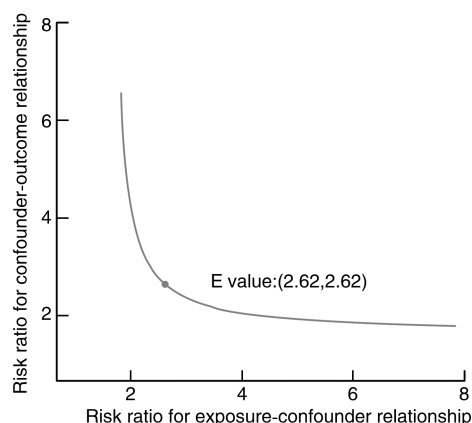


图 3. E 值计算示意图

横轴代表暴露因素(CpG2 位点甲基化率)与未调整的混杂因素关系的风险比;纵轴代表未调整的混杂因素与结局(TC 升高)关系的风险比。曲线上标注的点即 E 值所在的点,其值即为 E 值。

Figure 3. Schematic diagram of E-value calculation

3 讨论

本研究旨在探究 Furin 启动子甲基化率与非糖尿病成人血脂的相关性,结果显示 Furin 启动子甲基化率与血 TC 的水平相关。Furin 启动子 CpG2 位点甲基化率升高是血 TC 升高的独立危险因素,这种相关性在亚组人群中依然存在。E 值评估的结果表明,CpG2 位点甲基化率与血 TC 升高之间的关系是稳健的。

Furin 启动子甲基化影响其基因表达。有研究发现,Furin 在食管癌中表达上调,而在胸腺瘤中表达下调。这种上调和下调与其启动子区的低甲基化/高甲基化相一致^[19]。另一项研究亦表明,Furin 启动子甲基化水平的升高与血清 Furin 蛋白水平呈负相关关系。具体而言,Furin 蛋白水平的下调介导了 Furin 启动子高甲基化与高血压之间约 29.44% 的关联性^[14]。这些结果提示,Furin 启动子甲基化与非糖尿病成人血脂的相关性可能部分由 Furin 蛋白介导。

Furin DNA 甲基化也参与其他代谢相关性疾病。外周血基线 Furin 启动子高甲基化与随访的糖尿病风险增加相关^[13]。外周血 Furin 启动子平均甲基化率升高也与缺血性脑卒中风险降低相关^[15]。此外,有研究发现 Furin 基因的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点 rs17514846 与冠状动脉疾病相关。抑制该位点甲基化可上调单核细胞 Furin 表达,并增加其增殖和迁移^[20]。本研究结果也显示 Furin 启动子高甲基化与非糖尿病成人 TC 升高相关。这些证据表明 Furin DNA 甲基化可能参与了多种代谢相关性疾病的发生发展。

本研究差异分析和单因素 Logistic 结果显示,Furin 启动子 CpG4 位点甲基化与 TC 相关;然而调整多因素后的 Logistic 回归分析结果显示,Furin 启动子 CpG2 位点甲基化与 TC 相关。这种相关性的改变体现了混杂因素对暴露因素与结局之间关联关系的干扰。调整混杂因素的结果更具有可信度。故本研究使用亚组分析及 E 值进一步观察 CpG2 位点甲基化与 TC 升高风险关联的稳健性。亚组分析结果显示,不同年龄/性别亚组人群中 CpG2 位点甲基化率升高均是 TC 升高的危险因素。E 值计算的结果为 2.62,这表明只有当未测量的混杂因素与 Furin 启动子 CpG2 位点甲基化及 TC 相关性的 OR 值均大于 2.62 时,才能否定 CpG2 位点甲基化与 TC 之间存在相关性的结论。目前常见的 TC 相关因素如吸烟、饮酒、体质指数与 TC 相关性的 OR 值均小

于该值,表明本研究中 CpG2 位点甲基化率与 TC 之间的关系是稳健的^[21-27]。

本研究的创新性在于发现了 Furin 启动子 CpG2 位点甲基化率升高是非糖尿病成人血 TC 升高的独立危险因素。这一发现不仅为深入理解非糖尿病成人血 TC 升高的潜在分子机制提供了新的视角,同时也提示了 Furin 启动子 CpG2 位点甲基化率作为潜在生物标志物的可能性。

本研究亦存在若干局限性。首先,横断面研究设计的应用限制了因果关系的推断能力。其次,尽管本研究通过多因素分析对混杂因素进行了控制,但仍可能存在其他因素影响最终结果。最后,由于样本均来自同一地区,这在一定程度上限制了研究结论的广泛适应性。在未来研究中,本课题组将考虑采用前瞻性队列设计来深入探究 Furin 启动子甲基化状态与血脂异常之间的因果关系及其长期影响,并扩大样本范围,以提升研究结果的普适性。

综上所述,Furin 启动子 CpG2 位点甲基化率升高是非糖尿病成人血 TC 升高的独立危险因素。该位点可能成为调节非糖尿病成人血 TC 的潜在靶点。

[参考文献]

- [1] VADUGANATHAN M, MENSAH G A, TURCO J V, et al. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(25): 2361-2371.
- [2] LIU S, LI Y, ZENG X, et al. Burden of cardiovascular diseases in China, 1990-2016: findings from the 2016 global burden of disease study[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(4): 342-352.
- [3] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [4] DUAN L, LIU C, HU J, et al. Epigenetic mechanisms in coronary artery disease: the current state and prospects [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2018, 28(5): 311-319.
- [5] JONES A C, IRVIN M R, CLAAS S A, et al. Lipid phenotypes and DNA methylation: a review of the literature [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(11): 71.
- [6] ZHAO D, LIU J, WANG M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 203-212.
- [7] 周明学. 从 DNA 甲基化修饰角度探讨中医药干预冠心病的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(12): 1013-1019.
ZHOU M X. Research progress of traditional Chinese medicine intervention in coronary heart disease from the per-

- spective of DNA methylation modification[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(12): 1013-1019.
- [8] TAYLOR N A, VAN DE VEN W J, CREEMERS J W. Curbing activation: proprotein convertases in homeostasis and pathology[J]. *FASEB J*, 2003, 17(10): 1215-1227.
- [9] REN K, JIANG T, ZHENG X L, et al. Proprotein convertase furin/PCSK3 and atherosclerosis: new insights and potential therapeutic targets [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 262: 163-170.
- [10] CARDIoGRAMplusC4D Consortium, DELOUKAS P, KANONI S, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(1): 25-33.
- [11] 施凯佳, 阮班展, 赵 璠, 等. Furin 在心血管系统发育和心血管疾病中的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(8): 731-736.
- SHI K J, RUAN B Z, ZHAO Y, et al. Research progress of Furin in cardiovascular system development and cardiovascular diseases[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(8): 731-736.
- [12] LIU Y, WANG W, CUI X, et al. Exploring genetic associations of 3 types of risk factors with ischemic stroke: an integrated bioinformatics study [J]. *Stroke*, 2024, 55(6): 1619-1628.
- [13] HE Y, LI Y, ZHANG J, et al. Furin promoter methylation predicts the risk of incident diabetes: a prospective analysis in the Gusu cohort [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 873012.
- [14] MA S, ZHU J, WU L, et al. Furin promoter methylation predicts the risk of incident hypertension: a prospective analysis of the gusu cohort [J]. *Cardiol Plus*, 2021, 6(1): 56.
- [15] PENG H, FAN Y, LI J, et al. DNA methylation of the natriuretic peptide system genes and ischemic stroke: gene-based and gene set analyses [J]. *Neurol Genet*, 2022, 8(3): e679.
- [16] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(3): 237-271.
- Joint Committee on the Chinese Guidelines for Lipid Management. Chinese guidelines for lipid management(2023) [J]. *Chin Circ J*, 2023, 38(3): 237-271.
- [17] 方晗语, 张洪春, 洪 政, 等. 敏感性分析的 E 值应用进展及解读[J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(8): 988-992.
- FANG H Y, ZHANG H C, HONG Z, et al. Application progress and interpretation of E-value in sensitivity analysis [J]. *Chin J Evid-Based Med*, 2022, 22(8): 988-992.
- [18] MATHUR M B, DING P, RIDDELL C A, et al. Web site and R package for computing E-values[J]. *Epidemiology*, 2018, 29(5): e45-e47.
- [19] LI D, LIU X, ZHANG L, et al. COVID-19 disease and malignant cancers: the impact for the furin gene expression in susceptibility to SARS-CoV-2[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(14): 3954-3967.
- [20] YANG W, CAO J, MCVEY D G, et al. Allele-specific epigenetic regulation of FURIN expression at a coronary artery disease susceptibility locus [J]. *Cells*, 2023, 12(13): 1681.
- [21] YANG J, YE J, GUO Q, et al. The joint effects of smoking and alcohol drinking on lipid-related indices among Chinese males-comparing exercise and non-exercise groups [J]. *Subst Use Misuse*, 2018, 53(14): 2431-2438.
- [22] LEE K, KIM J. The effect of smoking on the association between long-term alcohol consumption and dyslipidemia in a middle-aged and older population[J]. *Alcohol Alcohol*, 2020, 55(5): 531-539.
- [23] GOSTYNSKI M, GUTZWILLER F, KUULASMAA K, et al. Analysis of the relationship between total cholesterol, age, body mass index among males and females in the WHO MONICA project[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004, 28(8): 1082-1090.
- [24] YIN R, CHEN Y, PAN S, et al. Comparison of lipid levels, hyperlipidemia prevalence and its risk factors between Guangxi Hei Yi Zhuang and Han populations [J]. *Arch Med Res*, 2006, 37(6): 787-793.
- [25] LU X, WANG Q, LIANG H, et al. Contribution of different phenotypes of obesity to metabolic abnormalities from a cross-sectional study in the northwest China [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 3111-3121.
- [26] 袁雪丽, 卓志鹏, 王 俊, 等. 深圳市成人体质指数和腰围与血脂水平关系的研究 [J]. *卫生研究*, 2013, 42(3): 360-363, 368.
- YUAN X L, ZHUO Z P, WANG J, et al. Relationship between the body mass index, waist circumference and lipids levels among adults in Shenzhen [J]. *J Hyg Res*, 2013, 42(3): 360-363, 368.
- [27] 谢 尉, 赵志广, 吴肖冰, 等. 深圳市成年人血脂异常流行现状及影响因素分析 [J]. *华南预防医学*, 2024, 50(4): 314-318.
- XIE W, ZHAO Z G, WU X B, et al. Prevalence and influencing factors of dyslipidemia in adults in Shenzhen [J]. *South China J Prev Med*, 2024, 50(4): 314-318.
- (此文编辑 许雪梅)