

遵义人群载脂蛋白 A5 c.553G/T 基因多态性与混合型高脂血症的相关性研究

耿争光 王琴 邓凯 陈彬彬 张志敏

【摘要】 目的 探讨遵义人群载脂蛋白 A5 (ApoA5) 基因 c.553G/T 位点多态性与混合型高脂血症的相关性。**方法** 收集 222 名遵义地区人群静脉血标本,其中混合型高脂血症组 100 例,正常对照组 122 名,用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 技术检测两组标本 ApoA5 基因 c.553G/T 位点多态性,分析混合型高脂血症组和正常对照组中基因型频率和基因频率分布规律,及其与混合型高脂血症的关系。**结果** ApoA5 c.553G/T 位点基因型频率和基因频率在混合型高脂血症组与正常对照组差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.081, P = 0.001$; $\chi^2 = 17.469, P < 0.001$); 通过 Logistic 回归校正年龄、性别、血糖后, T 等位基因携带者 (TT + GT 基因型) 患高脂血症的风险较 GG 基因型携带者增加 ($OR = 6.042, 95\% CI: 1.962 \sim 18.607, P = 0.002$)。**结论** ApoA5 c.553G/T 位点多态性与遵义地区人群混合型高脂血症发病存在一定相关性, ApoA5 c.553T 等位基因可能是混合型高脂血症的独立危险因素。

【关键词】 载脂蛋白 A5 基因; 基因多态性; 混合型高脂血症

基金项目: 贵州省科技厅联合基金资助项目 (黔科合 J 字 LKZ [2012]39 号); 遵义医学院大学生创新创业训练计划项目 (院发 [2014]5828)

Association of apolipoprotein A5 c.553G/T gene polymorphism with combined hyperlipidemia in Zunyi population Geng Zhengguang*, Wang Qin, Deng Kai, Chen Binbin, Zhang Zhimin. * Zunyi Medical College, Zunyi 563099, China

Corresponding author: Zhang Zhimin, Email: zzm_zhangzhimin@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between c.553G/T polymorphism of apolipoprotein A5 (ApoA5) gene and combined hyperlipidemia in Zunyi population. **Methods** Blood samples from 222 subjects including 100 patients with combined hyperlipidemia and 122 healthy individuals in Zunyi area were collected. c.553G/T polymorphism was tested by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) assay in both groups. The distribution of the genotypes and allele frequencies in the combined hyperlipidemia group and normal control group were analyzed, and its relationship with combined hyperlipidemia was analyzed. **Results** The genotypes and gene frequencies of the ApoA5 gene c.553G/T showed statistical difference between combined hyperlipidemia group and normal control group ($\chi^2 = 12.081, P = 0.001$; $\chi^2 = 17.469, P < 0.001$). The risk of hyperlipidemia for carriers of T alleles (TT or GT genotypes) was higher than those of GG genotypes ($OR = 6.042, 95\% CI: 1.962-18.607, P = 0.002$), after adjusting age, gender and blood glucose by Logistic regression analysis. **Conclusions** ApoA5 gene c.553G/T polymorphisms has a relationship with combined hyperlipidemia in Zunyi population. It may be an independent risk factor for combined hyperlipidemia.

【Key words】 Apolipoprotein A5 gene; Polymorphism; Combined hyperlipidemia

Fund program: Project of Science and Technology Department in Guizhou Province (LKZ[2012]39); Innovation and Entrepreneurship Training Program of Zunyi Medical College ([2014]5828)

高脂血症是一种全身性疾病,由血浆总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 过高或高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) 过低引起,是遗传因素和环境因素共同作用的结果。临床上根据血液生化检查结果将高脂血症进一步分为高甘油三酯血症、高胆固醇血症、混合型高脂血症 (combined hyperlipidemia) 和低高密度脂蛋白血症。其中,混合型高脂血症是高脂血症的一种临床亚型,指血液中甘油三酯和总胆固醇均高于正常水平^[1-2]。

目前发现一些脂代谢相关基因多态性是影响机体血脂水平的重要因素。如载脂蛋白 A5 (ApoA5) 基因、白细胞介素-6 基因、低密度脂蛋白受体基因等^[3-5]。ApoA5 基因是 2001 年 Pennacchio 等^[6]发现的一个新载脂蛋白基因,流行病学研究提示,人 ApoA5 基因多态性与血脂水平存在明显相关性^[3-7]。Kao 等^[3]在中国台湾人群中首先发现其第 4 外显子 C 端的 c. 553G/T 位点。关于 ApoA5 c. 553G/T 基因多态性与混合型高脂血症关联性的研究国内鲜有报道。本文以贵州省遵义人群为研究对象,初步探讨 ApoA5 基因 c. 553G/T 位点多态性与混合型高脂血症的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2014 年 3—8 月从遵义医学院附属医院收集遵义地区原发性混合型高脂血症患者抗凝血样 100 例,其中男 79 例,女 21 例,年龄 25~81 岁,平均年龄 (47.23 ± 11.97) 岁 [男 (45.09 ± 11.29) 岁;女 (55.29 ± 11.23) 岁],彼此无血缘关系;正常对照组 122 名,为同期健康体检者,其中男 86 名,女 36 名,年龄 22~83 岁,平均年龄 (48.91 ± 13.34) 岁 [男 (49.86 ± 14.18) 岁;女 (46.64 ± 10.89) 岁],彼此无血缘关系,血糖、血脂水平均正常,无心、脑血管疾病家族史。混合型高脂血症诊断标准参照《中国成人血脂异常防治指南》(2007 年):总胆固醇 ≥ 5.18 mmol/L (200 mg/dl) 和甘油三酯 ≥ 1.70 mmol/L (150 mg/dl);正常对照人群总胆固醇 < 5.18 mmol/L (200 mg/dl), LDL-C < 3.37 mmol/L (130 mg/dl), HDL-C ≥ 1.04 mmol/L (40 mg/dl), 甘油三酯 < 1.70 mmol/L (150 mg/dl)^[1]。排除糖尿病、肾病综合征、甲状腺功能减退症、肾功能衰竭、肝脏疾病、系统性红斑狼疮、糖原累积症、骨髓瘤、脂肪萎缩症、急性卟啉病、多囊卵巢综合征等,排除服用利尿剂、 β 肾上腺素能受体阻滞剂、糖皮质激素等可引起继发性高脂血症的疾病或摄入药物 (即其他血检结果正常即可),并注明是否激发其他心血管疾病如

缺血性/充血性脑卒中、冠心病、动脉粥样硬化等。本研究通过医院伦理委员会认可,所有研究对象均签署《高脂血症调查知情同意书》。

1.2 主要试剂 DNA 提取试剂盒为天根公司产品,引物由上海生工生物技术有限公司合成,PCR 扩增的 Dream Taq Green PCR Master Mix (2 ×) 为 Thermo 公司产品, Msp I 限制性内切酶为 Promega 公司产品。

1.3 方法

1.3.1 血样收集与血脂测定 以普通真空采血管采集所有受试者晨起空腹静脉血 5 ml,一部分用于血脂、血糖测定,其中总胆固醇、甘油三酯、HDL-C 运用酶法测定,LDL-C 运用免疫比浊法测定,血糖测定运用己糖激酶法,以上指标均在 Abbott 全自动生化分析仪上进行。将剩余血样 (≥ 2 ml) 放于 -20°C 保存。此过程均在遵义医学院附属医院检验科完成。

1.3.2 DNA 提取 取混合型高脂血症患者组和正常对照组抗凝全血每人 2 ml,用血液基因组 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA,2% 琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 提取结果,紫外灯下观察并拍照记录。将提取成功的 DNA 放于 -20°C 保存备用。

1.3.3 PCR 扩增 ApoA5 基因 c. 553G/T 多态性鉴定:上游引物:5'-CAGCAACTGAAGCCCTACACG - 3' (21 bp);下游引物:5'-ATGCCGCTCACCAGCTCTCG - 3' (20 bp),产物长度为 227 bp^[8]。30 μl 反应体系:2 × Mix 15 μl ,上、下游引物 (10 $\mu\text{mol/L}$) 各 1 μl ,模板 DNA 1.5 μl ,无菌去离子水补足总体积至 30 μl 。反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s,65 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 45 s,循环 35 次,末次循环后 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 10 min。2% 琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 扩增结果,紫外灯下观察并拍照记录。

1.3.4 Msp I 酶切 Msp I 酶切采用 25 μl 反应体系:10 × NE Buffer 2.5 μl , Msp I 内切酶 1 μl (20 U),纯化 PCR 产物 5 μl ,灭菌去离子水补足总体积 25 μl 。反应条件:37 $^{\circ}\text{C}$ 8 h,65 $^{\circ}\text{C}$ 30 min。对酶切产物回收,2% 琼脂糖凝胶电泳检测酶切结果,紫外灯下观察并拍照记录。选取部分 PCR 产物送上海生工生物工程有限公司测序,验证酶切结果。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;研究对象的 Hardy-Weinberg 平衡的符合程度、组间等位基因及基因型频率差异分析采用 χ^2 检验;不同基因型与血脂的关系用 t 检验 (Shapiro-Wilk 法) 或 Wilcoxon 秩和检验法进行分析,基因型对发病危险

度的影响用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较 混合型高脂血症组和正常对照组在年龄、性别和空腹血糖方面无统计学差异 (P 均 > 0.05), 混合型高脂血症组甘油三酯、总胆固醇、HDL-C、LDL-C 水平明显高于正常对照组 (P 均 < 0.05), 见表 1。

2.2 ApoA5 基因第 4 外显子 PCR 和 Msp I 酶切结果 扩增产物位于人 ApoA5 基因第 4 外显子内, 含 Msp I 酶切位点, 产物大小 227 bp。经 2% 琼脂糖凝胶电泳检测 ApoA5 基因第 4 外显子 PCR 扩增结果和 Msp I 酶切结果显示良好 (图 1, 图 2)。PCR 产物经 Msp I 酶切后, 可见 3 种基因型, 纯合子 (TT 基因型) 为 227 bp 一个片段; 纯合子 (GG 基因型) 为 173 bp 和 54 bp 两个片段, 杂合子 (GT 基因型) 为上述 3 个片段。由于 54 bp 的核酸序列太短, 相对分子质量小, 琼脂糖凝胶电泳后较难区分, 但并不影响基因型判定, 因此检测到 227 bp 一条带为 TT 基因型, 227 bp 和 173 bp 两条带为 GT 基因型, 173 bp 一条带为 GG 基因型。基因分型与测序结果相符 (图 3, 封 3)。

2.3 ApoA5 基因片段测序结果 ApoA5 基因第 4 外显子 Msp I 酶切位点为 CGG \rightarrow CTG 点突变。因此, GG 基因型正向测序结果为 CGG, 见图 3A, 3D (封 3); GT 基因型正向测序结果为 CGG/CTG, 如图

3B, 3E (封 3); TT 基因型反向测序结果为 CAG, 见图 3C (封 3)。

2.4 ApoA5 基因型频率和基因频率在混合型高脂血症组和正常对照组中的分布结果 在混合型高脂血症组和正常对照组中, ApoA5 基因 Msp I 位点各基因型频率、基因频率分布和 Hardy-Weinberg 平衡检验结果见表 2。经 χ^2 检验得出基因频率分布在两组中均符合 Hardy-Weinberg 定律 ($P > 0.05$), 样本均来自遗传平衡群体, 可以代表所在地区的人群分布, 见表 2。

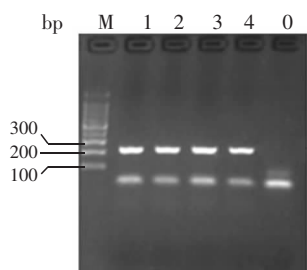
2.5 不同基因型与血脂水平的关系 在正常对照组中, 组内 (GT + TT) 基因型个体的血浆甘油三酯水平明显高于 GG 基因型个体 ($P < 0.001$), 但其他血脂水平及混合型高脂血症组组内比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 3。

2.6 ApoA5 c. 553G/T 多态性与混合型高脂血症的相关性分析 对 ApoA5 c. 553G/T 多态性与混合型高脂血症各组分的相关性进行 Logistic 回归分析显示, 使用单因素分析未排除混杂因素时, T 等位基因携带者患混合型高脂血症的风险较 G 等位基因纯合子增加 ($OR = 7.303$, 95% CI : 2.259 ~ 23.612, $P = 0.001$)。校正年龄、性别、血糖水平混杂因素后, T 等位基因携带者发生混合型高脂血症的风险仍然存在 ($OR = 6.042$, 95% CI : 1.962 ~ 18.607, $P = 0.002$), 见表 4。

表 1 混合型高脂血症组和正常对照组患者一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

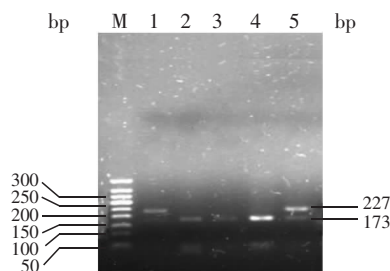
组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)
混合型高脂血症组	100	47.23 \pm 11.97	79/21	3.56 \pm 2.47	5.87 \pm 0.95	0.96 \pm 0.10	3.84 \pm 0.42	4.66 \pm 0.51
正常对照组	122	48.91 \pm 13.34	86/36	1.11 \pm 0.30	4.22 \pm 0.52	1.32 \pm 0.44	2.43 \pm 0.54	4.68 \pm 0.45
t 值或 Z 值		0.977	2.082	12.764	12.811	10.076	12.808	0.714
P 值		0.329	0.149	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.475

注: TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇



注: M: DNA Marker (100 bp); 1~4: PCR 产物; 0: 阴性对照; ApoA5: 载脂蛋白 A5

图 1 ApoA5 基因第 4 外显子 PCR 产物电泳图



注: M: DNA Marker (50 bp); 1: TT 基因型 (227 bp); 2~4: GG 基因型 (173 bp); 5: GT 基因型 (227 bp+173 bp); ApoA5: 载脂蛋白 A5

图 2 ApoA5 基因第 4 外显子 Msp I 酶切电泳图

表 2 混合型高脂血症组和正常对照组患者载脂蛋白基因 Msp I 位点多态性情况 [n(%)]

组别	例数	基因型频率分布			等位基因频率分布		Hardy-Weinberg 平衡检验	
		TT	GT	GG	G	T	χ^2 值	P 值
混合型高脂血症组	100	5(5.00)	12(12.00)	83(83.00)	178(89.00)	22(11.00)	4.221	0.121
正常对照组	122	0	4(3.28)	118(96.72)	240(98.36)	4(1.64)	0.329	0.848
χ^2 值			12.081			17.469		
P 值			0.001			<0.001		

表 3 混合型高脂血症组和正常对照组患者不同基因型血脂水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

血脂指标	混合型高脂血症组 (n=100)		Z 值	P 值	正常对照组 (n=122)		t 值或 Z 值	P 值
	GG	GT + TT			GG	GT + TT		
TG	3.41 ± 2.24	4.31 ± 3.36	0.06	0.95	1.10 ± 0.30	1.38 ± 0.04	8.46	<0.01
TC	5.88 ± 0.99	5.81 ± 0.72	1.11	0.27	4.22 ± 0.52	4.38 ± 0.56	0.49	0.63
LDL-C	3.87 ± 0.43	3.73 ± 0.41	1.77	0.08	2.43 ± 0.55	2.61 ± 0.22	0.30	0.77
HDL-C	0.97 ± 0.08	0.92 ± 0.16	0.42	0.68	1.33 ± 0.45	1.09 ± 0.11	1.52	0.17

注: TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇

表 4 ApoA5 c.553G/T 多态性基因型与混合型高脂血症风险性的关系

基因型	未校正模型			校正模型		
	OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI	P 值
GG	1.000			1.000		
GT + TT	7.303	2.259 ~ 23.612	0.001	6.042	1.962 ~ 18.607	0.002

注: ApoA5: 载脂蛋白 A5

3 讨论

高脂血症是由于体内血脂水平过高所引起的疾病。血脂在血浆中与蛋白质结合形成脂蛋白,并以脂蛋白的形式存在和运输,而脂蛋白中的蛋白质部分称为载脂蛋白。因此载脂蛋白基因型差异是否会引起血脂水平的变化值得研究。

目前已发现的载脂蛋白有 20 多种,按其组成为载脂蛋白 A、B、C、D、E、H、M 等^[8-9]。已明确在脂代谢中与脂蛋白调节最密切相关的是载脂蛋白 A1、载脂蛋白 A2、载脂蛋白 A4、载脂蛋白 B48、载脂蛋白 B100、载脂蛋白 C1、载脂蛋白 C2、载脂蛋白 C3 和载脂蛋白 E^[10-11]。ApoA5 是 2001 年发现的载脂蛋白家族新成员,位于第 11 号染色体 q23 区,由 4 个外显子和 3 个内含子组成^[6,12]。其 c.553G/T 多态性位点是 2003 年由 Kao 等^[3]首先发现的新单核苷酸多态性位点,位于 ApoA5 基因第 4 外显子的 C 端,其基因多态性不仅影响血脂水平,还与心、脑血管疾病和代谢综合征等有关^[12-16]。

Pennacchio 等^[17]研究表明, ApoA5 基因 c.553G/T 位点多态性 T 等位基因发生的频率为 4.2%, 中国人群与甘油三酯的水平明显相关;但在土耳其人群中 T 等位基因频率极少,仅 0.6%。Ruiz-Narváez 等^[18]在高加索人、西班牙等人群中没有检测到该位点变异,表明该位点变异在不同种族人群中存在差异。

本研究对 100 例混合型高脂血症患者及 122 名

正常对照者的 ApoA5 基因 c.553G/T 位点基因多态性进行研究,发现 ApoA5 基因 c.553G/T 位点基因型和等位基因频率的分布在两组中存在差异 (P 均 <0.05), 混合型高脂血症组 T 等位基因所占百分比高于正常对照组 ($P < 0.05$)。Kao 等^[3]通过对 290 例高脂血症患者和 303 名健康对照者该基因位点多态性的研究表明, c.553T 等位基因所占百分比高于 G 等位基因 ($P < 0.05$)。Chien 等^[19]通过对中国台湾人群的研究也发现, T 等位基因携带者患高甘油三酯血症和低高密度脂蛋白血症的风险明显高于正常对照组 ($P < 0.001$)。表明尽管在不同地域人群中基因频率存在一定差异,但该位点变异在已研究的多个群体中均与高脂血症相关。同时,本研究还将混合型高脂血症组和正常对照组组内不同基因型的血脂水平进行比较,发现在正常对照组中,组内 GT + TT 基因型个体的血浆甘油三酯水平明显高于 GG 基因型个体 ($P < 0.001$),这与周心涛等^[15]的研究结果相一致,他们对 229 名正常对照者的 ApoA5 基因 c.553G/T 位点多态性检测发现,其 c.553T 等位基因携带者血浆甘油三酯水平明显高于 GG 基因型个体;但其他血脂水平及混合型高脂血症组内比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),并且在混合型高脂血症组内存在 GG 基因型个体血浆总胆固醇和 LDL-C 水平高于 GT + TT 基因型个体,这与预期结果不相符。分析原因可能与人群选择、地区差异和该基因位点存在强烈的连锁不平衡等因素有关。在单因素分析未排除混杂因素时, ApoA5 c.553T 等位基因携带者患混合型高脂血症风险较 GG 基因型受试者高 ($OR = 7.303, 95\% CI: 2.259 \sim 23.612, P = 0.001$);经 Logistic 回归校正性别、年龄和血糖后差异仍有统计学意义 ($OR = 6.042, 95\% CI:$

1.962 ~ 18.607, $P = 0.002$), 风险依然存在。

以上结果表明, ApoA5 c.553T 是混合型高脂血症的独立危险因素, ApoA5 c.553G 基因可能为混合型高脂血症的一个保护因子, 因 c.553T 基因是由 c.553G 基因变异而来, 该变异可导致 ApoA5 mRNA182 位密码子编码的氨基酸由甘氨酸变为半胱氨酸。邱方等^[12]和张葵等^[20]认为, 该转变可能与位于 224 位的另一个半胱氨酸残基形成二硫键, 影响该双性 α -螺旋构象的稳定性, 甚至使 ApoA5 完全失活, 进而导致血甘油三酯水平升高, 脂蛋白脂解速度减慢, 引起高脂血症, 促进脂质在血管内膜沉积, 引起动脉粥样硬化进而导致各种心、脑血管疾病的发生。

本研究初步显示, 在遵义地区人群中 ApoA5 基因 c.553G/T 位点多态性与混合型高脂血症之间存在一定相关性; c.553T 等位基因携带者患混合型高脂血症风险明显高于 GG 基因型个体; c.553T 等位基因可作为混合型高脂血症的独立危险因素。因此, 检测其基因位点有助于了解高脂血症的病因学特征, 由于该位点多态性在不同种族和地域人群中存在差异, 因此需要更大样本甚至跨种族、跨地域的调查与研究, 综合分析该基因位点的多态性。本研究仅对该基因位点多态性与遵义地区人群混合型高脂血症有一个初步认识, 期待能够为以后大样本研究提供数据支持, 并为日后的预防和诊断混合型高脂血症提供新的思路 and 理论依据。

参 考 文 献

- [1] 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. DOI:10.3760/j.issn:0253-3758.2007.05.003.
- [2] 张沛然, 郭改会. 高脂血症的发病机制及分类[J]. 中国临床医生, 2012, 40(3): 18-20. DOI:10.3969/j.issn.1008-1089.2012.03.005.
- [3] Kao JT, Wen HC, Chien KL, et al. A novel genetic variant in the apolipoprotein A5 gene is associated with hypertriglyceridemia[J]. Hum Mol Genet, 2003, 12(19): 2533-2539. DOI:10.1093/hmg/ddg255.
- [4] Hallman DM, Srinivasan SR, Chen W, et al. Longitudinal analysis of haplotypes and polymorphisms of the APOA5 and APOC3 genes associated with variation in serum triglyceride levels: the Bogalusa Heart Study[J]. Metabolism, 2006, 55(12): 1574-1581. DOI:10.1016/j.metabol.2006.07.018.
- [5] Matsunaga A, Arishima H, Niimura H, et al. Strong linkage disequilibrium and association of -1131T>C and c.553G>T polymorphisms of the apolipoprotein A5 gene with hypertriglyceridemia in a Japanese population[J]. Circ J, 2007, 71(5): 746-752.
- [6] Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing[J]. Science, 2001, 294(5540): 169-173. DOI:10.1126/science.1064852.
- [7] Liu ZK, Hu M, Baum L, et al. Associations of polymorphisms in the apolipoprotein A1/C3/A4/A5 gene cluster with familial combined hyperlipidaemia in Hong Kong Chinese[J]. Atherosclerosis, 2010, 208(2): 427-432. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.013.
- [8] 黄贤圣, 赵水平, 张骞, 等. 急性冠状动脉综合征患者载脂蛋白 A5 检测及其意义[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(10): 896-899. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2009.10.009.
- [9] 谢印军, 黄刚, 邓峰美, 等. 载脂蛋白基因多态性与血脂关系研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(11): 2197-2200.
- [10] Shoulders CC, Harry PJ, Lagrost L, et al. Variation at the apo A I/C III/A IV gene complex is associated with elevated plasma levels of apo C III[J]. Atherosclerosis, 1991, 87(2-3): 239-247.
- [11] 徐心, 张连凤. 载脂蛋白 A5 基因的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(20): 3049-3051. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2010.20.004.
- [12] 邱方, 张葵, 李雷, 等. 人载脂蛋白 A5 基因 c.553 G>T 多态性与血脂水平的相关性[J]. 临床检验杂志, 2007, 25(2): 120-122. DOI:10.3760/j.issn:1009-9158.2007.07.009.
- [13] 陈伟, 干静, 周明珠, 等. 载脂蛋白 A5 c553G/T 基因多态性与缺血性脑卒中相关性研究[J]. 中国临床神经科学, 2009, 17(1): 26-30. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0678.2009.01.006.
- [14] 安尼瓦尔·阿不里孜, 袁山, 马依彤, 等. 新疆维吾尔族与汉族载脂蛋白 A5c.553G>T 基因多态性分布特征及与血脂的关系[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(40): 2837-2840. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2011.40.009.
- [15] 周心涛, 周恒, 丁研, 等. 载脂蛋白 A5 c553G/T 基因多态性与急性冠状动脉综合征的相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28(8): 590-592. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2012.08.010.
- [16] 丁妍, 朱名安, 朱静, 等. 代谢综合征患者载脂蛋白 A5 c553G/T 基因多态性分析[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(5): 346-348. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2011.05.037.
- [17] Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, et al. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels[J]. Hum Mol Genet, 2002, 11(24): 3031-3038.
- [18] Ruiz-Narváez EA, Yang Y, Nakanishi Y, et al. APOC3/A5 haplotypes, lipid levels, and risk of myocardial infarction in the Central Valley of Costa Rica[J]. J Lipid Res, 2005, 46(12): 2605-2613. DOI:10.1194/jlr.M500040-JLR200.
- [19] Chien KL, Chen MF, Hsu HC, et al. Genetic association study of APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and haplotypes on triglyceride and HDL cholesterol in a community-based population[J]. Clin Chim Acta, 2008, 388(1-2): 78-83. DOI:10.1016/j.cca.2007.10.006.
- [20] 张葵, 邱方, 李雷, 等. 脑梗死患者载脂蛋白 A5 基因多态性与颈动脉粥样硬化程度的相关性研究[J]. 检验医学, 2008, 23(5): 504-508. DOI:10.3969/j.issn.1673-8640.2008.05.024.

(收稿日期:2016-01-25)