

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2008.00671

脂质代谢相关基因变异在早发冠心病中作用的研究进展

许瑛杰, 王绿娅

首都医科大学附属北京安贞医院 北京市心肺血管疾病研究所, 北京 100029

摘要: 最新研究表明, 早发冠心病(pCAD)往往具有较强的遗传背景和脂质代谢紊乱等易感基础, 脂代谢相关基因异常导致各类脂质合成、代谢障碍, 最终血管壁发生动脉粥样硬化, 相关研究多集中在(1) 影响低密度脂蛋白代谢的基因, 如: 低密度脂蛋白受体、载脂蛋白 B、载脂蛋白 E 等基因; (2) 影响高密度脂蛋白代谢的基因, 如: ATP 结合盒式转运子、载脂蛋白 AI 及脂蛋白脂酶基因; (3) 脂联素基因、低密度脂蛋白受体相关蛋白基因等。目前已发现这些脂质代谢基因与 pCAD 密切相关, 有些基因的突变可造成以 pCAD 为特征的遗传性疾病。文章对上述基因与 pCAD 的发生发展进行综述, 以期对冠心病的预防和个体化治疗提供理论依据。

关键词: 早发冠心病; 脂质代谢; 基因变异

Research progress on the association between genetic variations in lipid metabolism and premature coronary artery disease

XU Ying-Jie, WANG Lv-Ya

Beijing Institute of Heart Lung and Vascular Diseases, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Abstract: Recent research has demonstrated a strong genetic linkage between premature coronary artery disease (pCAD) and dyslipidemia. Genetic variation in lipid metabolism can lead to impediment of lipid anabolism and catabolism, which promotes vascular arteriosclerogenesis. Currently, related studies were focused on: (1) Gene mutations related to low density lipoprotein metabolism, such as low density lipoprotein receptor, apolipoprotein B, apolipoprotein E; (2) Gene mutations related to high density lipoprotein metabolism-related genes, such as ATP binding cassette transporter, apolipoprotein A1, lipoprotein lipase; (3) low density lipoprotein receptor-related genes: Adiponectin. These genes had been proved to be correlated with pCAD. Mutations of these genes can lead to series of genetic disease characterized by pCAD. This review gives a brief summary of the roles of these genes played in the initiation and development of pCAD, providing valuable information to primer prevention and individualized treatment of CAD.

Keywords: premature coronary artery disease; lipid metabolism; genetic variation

收稿日期: 2007-10-19; 修回日期: 2008-02-28

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 30470722), 北京市自然科学基金(编号: 7032012、7052021 和 7062010)和北京市科技新星项目(编号: 04B27 和 05A29)联合资助 [Supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30470722), Beijing Natural Science Foundation (No. 7032012, 7052021 and 7062010) and Beijing Science Technology New Stars Foundation(No. 04B27 and 05A29)]

作者简介: 许瑛杰(1982-), 女, 北京人, 硕士研究生, 研究方向: 血脂代谢异常与动脉粥样硬化。Tel: 010-64456436;

E-mail: yingjie1129@sina.com

通讯作者: 王绿娅(1953-), 女, 北京人, 研究员, 硕士生导师, 研究方向: 血脂代谢异常与动脉粥样硬化。Tel: 010-64456436;

E-mail: wangluya@126.com

早发冠心病(Premature coronary artery disease, pCAD)是冠心病(Coronary artery disease, CAD)的特殊形式,定义为:CAD发生时男性<55岁,女性<65岁^[1]。大量分子流行病学研究显示,pCAD是一种复杂的多基因疾病,多种遗传因素和环境因素与pCAD有关,尤其是与脂质代谢相关的多个基因在CAD发生发展中起重要作用^[2]。遗传因素在CAD形成中的作用占到20%至60%,而这些遗传因素在pCAD中将会起更大的作用^[3]。一项对20 966对瑞士双胞胎随访36年的结果显示:致死性CAD事件的遗传率男、女分别为57%和38%^[4]。目前,有关遗传因素与pCAD关系的研究主要分为:(1)pCAD易感基因的研究;(2)影响pCAD表型基因的研究;(3)影响pCAD治疗效果的基因研究;(4)pCAD基因与其他危险因素协同作用的研究。而国内外学者多集中在通过脂质代谢途径导致pCAD易感基因的研究,这些易感基因分为低密度脂蛋白代谢相关基因、高密度脂蛋白代谢相关基因及其他影响脂质代谢的基因。目前已发现这些脂质代谢基因与pCAD密切相关,有些基因突变可造成以pCAD为特征的遗传性疾病,也有研究证实有些基因的单核苷酸多态(Single nucleotide polymorphism, SNP)出现频率pCAD患者高于晚发CAD和正常人,提示这些基因变异可能通过改变表达产物的活性或剂量,影响血脂水平或不同基因型个体对CAD的易感性。本文将对脂质代谢相关基因在pCAD中作用的研究进展作一综述。

1 影响低密度脂蛋白代谢的基因

1.1 低密度脂蛋白受体基因

低密度脂蛋白受体(Low density lipoprotein receptor, LDL-R)主要分布于肝脏,位于细胞表面被膜凹的浆膜部位,介导细胞摄取低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDL)以增加其降解,在决定胆固醇代谢途径、调节血浆脂蛋白水平等方面起重要作用。LDL-R包含5个不同的功能域,分别为:配体结合域、表皮生长因子前体结构域、含O-连接糖链结构域、跨膜结构域、胞浆结构域。该基因定位于染色体19p13.1-13.3,长约45 kb,包含18个外显子和17个内含子。

LDL-R基因各种类型突变在LDL代谢途径的各个方面均可产生后果,分别破坏LDL-R蛋白合成、细

胞内转运、配体结合容量、内化和再循环等功能,导致肝脏对血循环LDL清除障碍并在组织内过度淤积,血管壁易过早发生动脉粥样硬化(Atherosclerosis, As)^[5]。家族性高胆固醇血症(Familial hypercholesterolaemia, FH)是由LDL-R基因突变导致的一种单基因遗传性疾病,以血浆胆固醇明显升高、皮肤黄色瘤和pCAD为主要特征^[6]。据报道FH是与pCAD最相关的疾病,在英美等西方发达国家,55岁以下的CAD患者中5%~10%为FH病人^[7]。大量流行病学研究也证实:超过60%的男性FH杂合患者60岁之前可能患CAD,女性则多于30%。相应的CAD症状男性一般开始于40岁,女性在50岁左右。大多数纯合子患者十几岁时就会发生严重的心血管事件甚至死亡^[8]。已有研究发现:FH杂合患者在儿童期颈As快速进展,颈动脉内膜中膜增厚速度比健康儿童快5倍,成年时As负荷因LDL水平升高而显著增加,20岁和40岁间CAD的危险性增加约100倍^[9]。目前在FH患者中已发现900余种LDL-R基因突变和大量SNP^[10],但仍不能解释全部FH患者的致病机制,因此有关LDL-R基因在pCAD中的作用需要进一步研究。

1.2 载脂蛋白B-100基因

载脂蛋白B-100(Apolipoprotein B-100, ApoB-100)是LDL颗粒上的主要载脂蛋白,也是LDL-R的配体,主要功能是结合和转运脂质,介导血浆LDL的降解与清除,在体内胆固醇代谢平衡中起重要作用。该基因位于染色体2q23~24,全长34 kb,含有29个外显子和28个内含子。

其中当APOB-100基因3 500相邻位点突变时,编码结合LDL-R的结构域空间构象改变,其与LDL-R亲和力降低,导致低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)清除障碍、血浆总胆固醇(Total cholesterol, TC)升高,As进程加速发展,早期出现CAD症状。这种由于APOB-100基因发生突变引起的常染色体显性遗传性疾病,命名为家族性载脂蛋白B-100缺陷症(Familial defective apolipoprotein B-100, FDB),临床表型与FH相似,也易发生pCAD。该病基因突变集中在APOB-100基因R3500Q, R3531C和R3500W^[11], <http://archive.uwcm.ac.uk>已经报道了全球45种突变。另有大量研究^[12,13]表明,APOB-100基因具有丰富的多态性,其与脂类代谢和血脂水平关系密切。国内外有关

APOB-100 基因多态性研究集中在 *Xba*、*EcoR*、*SpIns/Del* 位点, 发现其多态性通过影响 TC、LDL、*APOB* 等水平, 在 CAD、心肌梗死的发生发展中起作用, 其致病机制仍在进一步研究中。

1.3 载脂蛋白 E 基因

载脂蛋白 E (Apolipoprotein E, ApoE) 作为脂蛋白的组成部分和功能蛋白, 对血脂代谢起调节作用, 其生理功能为: 作为 LDL-R 的配体之一与脂蛋白代谢密切相关; 具有多态性决定个体血脂水平与 As 发生发展密切相关; 参与激活水解脂肪的酶类等。该基因位于 19 号染色体上, 由 3 597 个核苷酸组成, 含 4 个外显子和 3 个内含子。

APOE 基因具有 3 种等位基因 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$, 人群中具有 6 种基因型, 包括 $\epsilon 2/2$ 、 $\epsilon 3/3$ 、 $\epsilon 4/4$ 、 $\epsilon 2/3$ 、 $\epsilon 3/4$ 、 $\epsilon 2/4$, 不同 *APOE* 基因型个体对高脂血症、心肌梗死和脑卒中等疾病的易感性存在明显差异, 可能与 *APOE* 不同异构体对 LDL-R 活性有一定的影响有关。Song 等^[14]进行了一项荟萃分析 (Meta-analysis), 此研究包含来自不同研究的 15 492 个 CAD 病例和 32 965 个对照者, 结果显示 *APOE* $\epsilon 4$ 等位基因携带者 CAD 患病率明显高于其它等位基因携带者, 可见 *APOE* $\epsilon 4$ 等位基因与 CAD 显著相关。

APOE 基因多态性和基因插入与缺失均可改变 *APOE* 分子的结构、分泌速率、释放入血及其功能状态, 进而控制和影响血中 *APOE* 与 LDL-C 水平及功能, 与其他 CAD 危险因子一起协同促进 CAD 的提早形成与进展。Leena 等^[15]对芬兰年轻人进行横断面和纵向的随访 21 年研究, 未发现 *APOE* 启动子基因型和血脂、肱动脉血流膨胀、冠状动脉内膜厚度之间有显著关系; 而在男性纵向研究中发现: 杂合子 ($-219G/T$ 或 $+113G/C$) 和 $-219T/+113C/\epsilon 3$ 单倍型携带者相比 *G* 等位基因的纯合子和 $-219T/+113C/\epsilon 3$ 不携带者, LDL-C 和 TC 浓度明显升高。这一结果表明: 在年轻的芬兰男性中, *APOE* 启动子多态性与 LDL-C 和 TC 浓度的纵向改变有相关性, 但这种多态性不能对血流膨胀、冠状动脉顺应性、冠状动脉内膜厚度起主要决定作用, 可能还有其他遗传因素或环境因素与 *APOE* $\epsilon 4$ 等位基因相互作用, 共同决定 CAD 的危险性。

2 影响高密度脂蛋白代谢的基因

高密度脂蛋白 (High density lipoprotein, HDL) 是

重要的保护颗粒, 将血管壁中的胆固醇逆向转运到肝清道夫受体 b1, 在胆囊中消除, 这一过程称为胆固醇的逆转运。包括胆固醇外流、游离胆固醇酯化和胆固醇清除 3 个环节。著名的佛明翰心脏病研究 (Framingham heart study) 发现高密度脂蛋白胆固醇 (High density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 降低也是 CAD 危险最强的因素之一, 危险性等同于或高于 LDL-C 水平升高。并有文献报道: ATP 结合盒式转运子基因和载脂蛋白 AI 基因对 HDL-C 浓度和动脉硬化危险性有强烈的影响。脂蛋白脂酶基因影响 HDL-C 浓度和功能, 但对动脉硬化危险性的影响是在环境和基因因素共同作用的基础上^[16]。

2.1 ATP 结合盒式转运子基因

三磷酸腺苷结合盒转运体 (ATP binding cassette transporter, ABC) 超家族目前已发现有 6 个家族分别为 A、B、C、D、E、F, 共 48 个成员。A 家族有 12 个成员, 其中 ABCA1 是一种整合膜蛋白, 它以三磷酸腺苷 (ATP) 为能源促进细胞内游离胆固醇和磷脂的流出, 经 ABCA1 转运出的游离胆固醇和磷脂与结合到细胞表面的 ApoA-I 结合, 形成新生的 HDL。ABCA1 基因位于 9q31, 约 150 kb, 包含 50 个外显子和 49 个内含子。

ABCA1 基因突变引起细胞内胆固醇跨膜转运到 HDL 功能障碍, 导致巨噬细胞内大量的胆固醇沉积而成为泡沫细胞, 继而浸润血管壁, 促进 As 的发生发展。*ABCA1* 基因突变可导致以 pCAD 为特征的稀有遗传疾病——丹吉尔病 (Tangier) 或家族性 HDL 缺乏症 (FHD), 突变主要发生在 *ABCA1* 基因的结合区域和 N-末端^[17,18]。另已报道与 pCAD 相关的多态性有 C254T、R219K、C69T^[19]。国内也有 *ABCA1* 基因 R219K 与 CAD 关系的病例对照研究, 研究结果显示, pCAD 组 *K* 等位基因及 *KK* 基因型频率明显低于晚发 CAD 组和正常对照组 ($P < 0.05$)。R219K 多态性与 CAD 存在相关性, *KK* 基因型可能具有抗 As 的作用, 但这种作用不伴有 HDL-C 水平的变化^[20]。新近 Theodosios 等^[21]发现 *ABCA1* 基因启动子 $-407G > C$ 多态性与 CAD 症状出现的年龄相关: *G* 等位基因的纯合子比 *C* 等位基因的纯合子发病年龄早 2.82 年; 另发现 *ABCA1* 基因编码区 825I 多态性比野生型 825V 携带者 CAD 的症状相对晚发, 可能与其有更高的介导胆固醇流出活性有关。

2.2 载脂蛋白 AI 基因

载脂蛋白AI (Apolipoprotein AI, ApoAI)是HDL的主要组成蛋白质,主要生理功能是激活卵磷脂胆固醇乙酰基转移酶,在促进血浆胆固醇脂化和HDL成熟过程中起极为重要的作用。该基因位于11号染色体长臂末端区域内(11q~13q ter),长1 863 bp,由4个外显子和3个内含子组成,编码的ApoAI是HDL-C的重要组成部分。已报道APOAI基因突变将导致家族性HDL低下血症和家族性低 α -脂蛋白血症,同样易引起CAD的早发^[22,23]。Ordovas等报道,88例60岁以下冠心病患者APOAI基因Pst 3.2 kb片段出现的频率为32%,而120例对照者仅为4.1%,可见APOAI基因Pst 3.2 kb片段与pCAD有关联。

2.3 脂蛋白脂酶基因

脂蛋白脂酶(Lipoprotein lipase, LPL)是调节脂蛋白代谢的一种关键酶,生理功能是催化乳糜颗粒和极低密度脂蛋白核心的甘油三酯(Triglyceride, TG)分解为脂肪酸和单酸甘油酯,以供组织氧化供能和贮存;还参与极低密度脂蛋白和HDL之间的载脂蛋白和磷脂的转换^[24]。该基因位于染色体8p22,长约35 kb,由10个外显子和9个内含子组成。

LPL基因突变影响LPL的催化活性,水解TG能力下降,使血浆中TG水平升高及HDL-C降低,促进As发生。一项对19 246名白种人荟萃分析显示:LPL基因Asn291Ser突变携带者有较高比例的心血管病家族史和较低HDL-C水平,该突变更常见于早发性As患者^[25]。现已发现该基因将近40种突变(www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)。同时LPL基因位点也存在多态性,主要分布在内含子和侧翼序列中,其中内含子6中Pvu 多态位点和内含子8中Hind 多态位点与高脂血症有关,并为高脂血症的家系连锁分析提供了遗传标记。但新近研究发现LPL基因S447X多态性在55岁以下的CAD病人和正常人中分别为18%和23%,两者之间无统计学意义,可见S447X多态性与pCAD的发生无关^[26],其他位点的多态性是否与pCAD有关仍不能确定。

3 脂联素基因

脂联素(Adiponectin)是脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽或蛋白质,是机体的脂质代谢和血糖稳态调控网络中的重要调节因子,具有降低血

糖、血脂、胰岛素增敏、抗As等多种作用^[27]。该基因定位于染色体3q27,基因全长为16 kb,包括3个外显子和2个内含子。

最近调查65名45岁以下发生CAD的男性患者发现其血浆脂联素水平明显低于正常人,脂联素有可能成为男性早发As的标志物^[28]。Filippi等^[29]研究发现:pCAD患者脂联素基因多态性(+276 G>T)与CAD有显著的相关性($P<0.001$),多变量分析显示:携带此基因者患CAD的几率增加,并与年龄明显相关(OR值为1.03; $P<0.0001$);并且在携带有SNP+276G>T pCAD患者中,脂联素水平明显降低。Ohashi等^[30]研究发现:CAD患者脂联素基因I164T的发生率(2.9%)较健康人明显增高(0.9%),其脂联素水平也比健康人明显减低。在实验性As模型中,血浆脂联素水平与TG和LDL成负相关,与HDL成正相关。给予脂联素治疗可明显降低TG和LDL含量,增加HDL含量,减轻As病变。脂联素对As病变的细胞保护作用除了其调节脂质代谢以外,是否与其以旁分泌作用影响血管内皮细胞的内分泌功能,如控制内皮素或VCAM-1等血管活性物质的合成与释放尚待进一步的研究和证实。

4 低密度脂蛋白受体相关蛋白基因

低密度脂蛋白受体相关蛋白(Low density lipoprotein receptor-related protein, LRP)是近年来发现的一种细胞表面蛋白,属LDL-R家族中成员,具有内吞性活性,可与多种结构及功能各异的配体相互作用,不仅可以对血脂的动态平衡及纤溶功能的稳定进行调节,并参与多种生长因子、细胞激酶生物学效应的发挥。

近来有研究表明LRP与As发生发展的多个环节密切相关,因此视为As性疾病又一新的危险因素。Overton等^[31]研究特异性缺乏巨噬细胞LRP的转基因小鼠发现:其As形成增加伴随有1型单核细胞趋化蛋白、肿瘤坏死因子 α 和基质金属蛋白酶-9水平增加,这结果表明:巨噬细胞LRP通过调节炎症反应来调控As发生。最近Shen等^[32]对428个有早发心梗并且显著遗传性的核心家系进行基因组扫描和连锁分析,将pCAD的易感基因定位于染色体1p34-36上;进一步对381例pCAD家系的先证者和560例冠造证实的正常人病例对照分析该候选基因,发现:pCAD与LRP8基因的R952Q变异相关,这一结果在其他3

个人群也得到验证。推测该变异可能通过氧化LDL增加p38 丝裂原素激活的蛋白激酶的活性, 促进As发生, 使该基因变异者容易过早发生CAD。

5 结论与展望

21 世纪是心脑血管疾病的时代, 是预防医学的时代, 是基因组学的时代。克里夫兰大学心血管医学及遗传学教授 Eric Topol 预测说, 未来的基因芯片能早期预测易罹患心肌梗死的家系和个体, 从而促使易感人群改变其行为方式和环境因素, 进而改变疾病的进程。目前基因组学在心血管疾病防治中的进展已使我们看到了人类攻克心血管疾病的曙光, 相信不久的将来心血管疾病的基因时代必将到来, 最终基因组学可能成为心血管疾病的终结者。因此, 联合应用分子生物学、遗传学、遗传流行病学等, 进行多学科多领域的研究, 将使 pCAD 的基因研究取得突破性的进展, 可以更清楚地认识 CAD 早期发生发展及预后、治疗的疾病过程, 为预防 pCAD 的发生指出正确的方向, 可以开展对易感人群的筛查、预防, 延缓 pCAD 的发生, 并为冠心病的治疗提供新的靶点, 从而提高人类的健康素质。

参考文献(References):

- [1] WANG Xiao-Ling, GU Dong-Feng. Progress in researches on coronary heart disease genetics. *Chin J Genet*, 2000, 17: 452-454.
王晓玲, 顾东风. 冠心病遗传因素的研究进展. *中华医学遗传杂志*, 2000, 17: 452-454.
- [2] Marteau JB. Genetic variants predisposing to cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*, 2006, 7(2): 139-151.
- [3] Chaer RA, Billeh R, Massad MG. Genetics and gene manipulation therapy of premature coronary artery disease. *Cardiology*, 2004, 101(1-3): 122-130. [\[DOI\]](#)
- [4] Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, Marenberg ME, Yashin AI, De Faire U. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20,966 Swedish twins. *J Intern Med*, 2002, 252(3): 247-254. [\[DOI\]](#)
- [5] Punzalan FE, Sy RG, Santos RS, Cutiongco EM, Gosiengfiao S, Fadriguilan E, George P, Laurie A. Low density lipoprotein-receptor (LDL-R) gene mutations among Filipinos with familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2005, 12(5): 276-283.
- [6] Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JA, Barter PJ, Revkin JH, Grobbee DE, Riley WA, Shear CL, Duggan WT, Bots ML; RADIANCE 1 Investigators. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2007, 356(16): 1620-1630. [\[DOI\]](#)
- [7] Deepak B. Diagnosis and screening for familial hypercholesterolaemia: finding the patients, finding the genes. *Ann Clin Biochem*, 2006, 43(pt6): 441-456. [\[DOI\]](#)
- [8] Yuan G, Wang J, Hegele RA. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an underrecognized cause of early cardiovascular disease. *CMAJ*, 2006, 174(8): 1124-1129.
- [9] Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet*, 2004, 363 (9406): 369-370. [\[DOI\]](#)
- [10] Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of Disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007, 4(4): 214-225. [\[DOI\]](#)
- [11] Plewa R, Łuczak M, Burchardt P, Bolewski A, Wierchowicki J, Siminiak T. Monogenic hypercholesterolaemias-an evaluation of apolipoprotein B100 and LDL receptor gene polymorphisms. *Kardiol Pol*, 2006, 64(2): 127-133.
- [12] Chiodini BD, Barlera S, Franzosi MG, Beceiro VL, Intronà M, Tognoni G. APOB gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2003, 167(2): 355-366. [\[DOI\]](#)
- [13] Puri RD, Tewari S, Sinha N, Ramesh V, Khan F, Singh VP, Agrawal S. Polymorphisms in the apolipoprotein B-100 gene: association with plasma lipid concentration and coronary artery disease. *Indian Heart J*, 2003, 55(1): 60-64.
- [14] Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: Apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med*, 2004, 141(2): 137-147.
- [15] Viiri LE, Raitakari OT, Huhtala H, Kähönen M, Rontu R, Juonala M, Hutri-Kähönen N, Marniemi J, Viikari JS, Karhunen PJ, Lehtimäki T. Relations of APOE promoter polymorphisms to LDL cholesterol and markers of subclinical atherosclerosis in young adults. *J Lipid Res*, 2006, 47(6): 1298-1306. [\[DOI\]](#)
- [16] Sviridov D, Nestel PJ. Genetic factors affecting HDL levels, structure, metabolism and function. *Curr Opin Lipidol*, 2007, 18(2): 157-163. [\[DOI\]](#)
- [17] Uehara Y, Tsuboi Y, Zhang B, Miura SI, Baba Y, Higuchi MA, Yamada T, Rye KA, Saku K. POPC/apoA-I disease as a potent lipoprotein modulator in Tangier disease. *Atherosclerosis*, 2008, 197(1): 283-289. [\[DOI\]](#)
- [18] Soro-Paavonen A, Naukkarinen J, Lee-Rueckert M, Watanabe H, Rantala E, Soderlund S, Hiukka A, Kovanen PT, Jauhainen M, Peltonen L, Taskinen MR. Common ABCA1 variants, HDL levels, and cellular cholesterol efflux in subjects with familial low HDL. *J Lipid Res*, 2007, 48(6): 1409-1416. [\[DOI\]](#)
- [19] Nebel A, Croucher PJ, El Mokhtari NE, Flachsbarth F, Schreiber S. Common coding polymorphisms in the ABCA1 gene and risk of early-onset coronary heart dis-

- ease in northern Germany. *Atherosclerosis*, 2007, 193(2): 458–460. [\[DOI\]](#)
- [20] LI Ya, ZHANG Si-Zhong, MA Yong-Xin, HE Yong, DONG Jing-Tao, SUN Yan, HE Guo-Ping, ZHANG Wei. Relationship between the R219K polymorphism of ATP-binding cassette transporter 1 gene and coronary heart disease. *Hereditas(Beijing)*, 2005, 27(4): 549–552. 李亚, 张思仲, 马用信, 贺勇, 董景涛, 孙岩, 何国平, 张炜. *ABCA1* 基因多态性与冠心病相关性研究. *遗传*, 2005, 27(4): 549–552.
- [21] Kyriakou T, Pontefract DE, Viturro E, Hodgkinson CP, Laxton RC, Bogari N, Cooper G, Davies M, Giblett J, Day IN, Simpson IA, Albrecht C, Ye S. Functional polymorphism in ABCA1 influences age of symptom onset in coronary artery disease patients. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(12): 1412–1422. [\[DOI\]](#)
- [22] Nieminen T, Kähönen M, Islam S, Raitakari OT, Hutri-Kähönen N, Marniemi J, Juonala M, Rontu R, Viikari J, Lehtimäki T. Apolipoprotein A-1/C-1/A-1 *Sst* and apolipoprotein B *Xba* polymorphisms do not affect early functional and structural changes in atherosclerosis. The Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Circ J*, 2007, 71(5): 741–745. [\[DOI\]](#)
- [23] Eberini I, Gianazza E, Breggi L, Klugmann S, Calabresi L, Gomaschi M, Mombelli G, Brusoni B, Wait R, Sirtori CR. Apolipoprotein A-I breakdown is induced by thrombolysis in coronary patients. *Ann Med*, 2007, 39(4): 306–311. [\[DOI\]](#)
- [24] DU Ji-Kun, HUANG Qing-Yang. Research progress of Lipoprotein lipase gene. *Hereditas(Beijing)*, 2007, 29(1): 8–16. 杜纪坤, 黄青阳. 脂蛋白脂酶基因的研究进展. *遗传*, 2007, 29(1): 8–16.
- [25] Hu Y, Liu W, Huang R, Zhang X. A systematic review and meta-analysis of the relationship between lipoprotein lipase Asn291Ser variant and diseases. *J Lipid Res*, 2006, 47(9): 1908–1914. [\[DOI\]](#)
- [26] Almeida KA, Strunz CM, Maranhão RC, Mansur AP. The S447X polymorphism of lipoprotein lipase: effect on the incidence of premature coronary disease and on plasma lipids. *Arq Bras Cardiol*, 2007, 88(3): 297–303. [\[DOI\]](#)
- [27] LIU He-Kun, CHEN Su-Yun, ZHANG Si-Zhong, XIAO Cui-Ying, REN Yan, TIAN Hao-Ming, LI Xue-Fei. Adiponectin gene variation –4522C/T is associated with type 2 diabetic obesity and insulin resistance in Chinese. *J Genet Genomics*, 2007, 34(10): 877–884. 刘合焜, 陈素云, 张思仲, 肖翠英, 任艳, 田浩明, 李雪飞. 脂联素基因单核苷酸多态性与 II 型糖尿病合并肥胖及胰岛素抵抗相关联. *遗传学报*, 2007, 34(10): 877–884.
- [28] Koz C, Uzun M, Yokusoglu M, Baysan O, Erinc K, Sag C, Hasimi A, Isik E. Evaluation of plasma adiponectin levels in young men with coronary artery disease. *Acta Cardiol*, 2007, 62(3): 239–243.
- [29] Filippi E, Sentinelli F, Romeo S, Arca M, Berni A, Tiberti C, Verrienti A, Fanelli M, Fallarino M, Sorropago G, Baroni MG. The adiponectin gene SNP+276G>T associates with early-onset coronary artery disease and with lower levels of adiponectin in younger coronary artery disease patients (age < 50 years). *J Mol Med*, 2005, 83(9): 711–719. [\[DOI\]](#)
- [30] Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Nagaretani H, Kumada M, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Hiraoka H, Iwashima Y, Ishikawa K, Ohishi M, Katsuya T, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(7): 1195–1200. [\[DOI\]](#)
- [31] Overton CD, Yancey PG, Major AS, Linton MF, Fazio S. Deletion of macrophage LDL receptor-related protein increases atherogenesis in the mouse. *Circ Res*, 2007, 100(5): 670–677. [\[DOI\]](#)
- [32] Shen GQ, Li L, Girelli D, Seidemann SB, Rao S, Fan C, Park JE, Xi Q, Li J, Hu Y, Olivieri O, Marchant K, Barnard J, Corrocher R, Elston R, Cassano J, Henderson S, Hazen SL, Plow EF, Topol EJ, Wang QK. An LRP8 variant is associated with familial and premature coronary artery disease and myocardial infarction. *Am J Hum Genet*, 2007, 81(4): 780–791. [\[DOI\]](#)