

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.05.010

302 例海南黎族 LDLR 基因 Pvu II 多态性与血脂水平关系的研究*

罗显云^{1,2}, 孙民增³, 陈林³, 张云波³, 褚丽秀³, 王天松³, 蔡望伟⁴, 姚震³, 刘月丽^{2△}

(1. 湖北省竹山县人民医院心血管内科, 湖北竹山 442200; 2. 海南省海南医学院药学院药理

教研室, 海南海口 571101; 3. 海南省三亚市人民医院心血管内科, 海南三亚 572000;

4. 海南省海南医学院理学院生化教研室, 海南海口 571101)

[摘要] 目的 探讨海南地区黎族人群低密度脂蛋白受体(LDLR)基因 Pvu II 位点的多态性及其对血脂及载脂蛋白的影响。

方法 采用分层随机整群抽样方法选取 694 例样本(观察组:黎族 302 例,对照组:汉族 392 例),抽取空腹静脉血检测血脂水平,运用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术检测 LDLR 基因 Pvu II 多态性。结果 观察组与对照组 LDLR 基因 Pvu II 3 种基因型 P1P1、P1P2、P2P2 频率(66.89% vs. 76.53%、27.81% vs. 20.41%、5.30% vs. 3.06%)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组等位基因 P2 频率 19.20% 显著高于对照组 13.26% ($P < 0.01$)。观察组脂蛋白(a)[Lp(a)]、载脂蛋白 B(apoB)水平显著低于对照组($P < 0.01$),观察组高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 AI(apoAI)水平和 apoAI/apoB 比值显著高于对照组($P < 0.01$)。两组对象 LDLR 基因 Pvu II 各基因型与临床血脂水平指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、apoAI、apoB、Lp(a)]差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 海南黎族人群 LDLR 基因存在 Pvu II 多态性,LDLR 基因 Pvu II 多态性与血脂各项指标水平无相关性,P2 等位基因不影响血脂代谢。

[关键词] 海南;黎族;LDLR 基因;Pvu II 多态性;血脂;载脂蛋白

[中图分类号] R589.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)05-0610-04

Research on association between Pvu II polymorphism of LDLR gene and blood lipid level
among 302 Li people in Hainan province*Luo Xianyun^{1,2}, Sun Minzeng³, Chen Lin³, Zhang Yunbo³, Chu Lixiu³, Wang Tiansong³, Cai Wangwei⁴, Yao Zhen³, Liu Yueli^{2△}

(1. Department of Cardiovascular Diseases, Zhushan County People's Hospital, Zhushan, Hubei 442200, China; 2. Teaching

and Researching Section of Pharmacology, Pharmacy School of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 571101, China;

3. Department of Cardiovascular Diseases, Sanya Municipal People's Hospital, Sanya, Hainan 572000, China; 4. Teaching

and Researching Section of Biochemistry, Science School of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 571101, China)

[Abstract] Objective To study the Pvu II locus polymorphism of low density lipoprotein receptor(LDLR) gene among the Li people in Hainan area, and to evaluate its impact on serum apolipoproteins and blood lipids. Methods 694 samples (observation group: 302 cases of Li people, the control group: 392 cases of Han people) were selected by using the stratified random cluster sampling method. Fasting venous blood was collected for detecting serum lipid level, the polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP) method was employed to detect Pvu II polymorphism in LDLR gene. Results The frequencies of genotype P1P1, P1P2 and P2P2 of LDLR gene Pvu II in the observation group and the control group were 66.89% vs. 76.53%, 27.81% vs. 20.41%, 5.30% vs. 3.06% respectively, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the frequency of allele P2 in the observation group was significantly higher than that in the control group (19.20% vs. 13.26%, $P < 0.01$). The Lp(a) and apoB levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). However, the HDL-C, apoAI levels and apoAI/apoB ratio in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). The various genotypes of LDLR gene Pvu II and clinical blood lipid levels [such as TC, TG, HDL-C, LDL-C, apoAI, apoB, Lp(a)] had no statistical differences between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion Pvu II polymorphism exists in LDLR gene among Li people in Hainan area. The LDLR gene Pvu II polymorphism has no correlation with the levels of various blood lipid indicators. P2 allele does not affect the lipid metabolism.

[Key words] Hainan; Li people; LDLR gene; Pvu II polymorphism; serum lipid; apolipoproteins

低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)由 Brown 等^[1]发现,认为 LDLR 与血脂代谢异常密切相关。LDLR 基因突变与血脂异常相关性疾病密切相关^[2], LDLR 基因的异常表达可导致低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)的清除障碍,使 LDL-C 在血浆中极度升高,导致高胆固醇血症、动脉粥样硬化(atherosclero-

sis, AS)等疾病^[3-4]。由于基因多态性和基因频率与不同国家、民族和地域的遗传背景密切相关,所以研究不同人群的 LDLR 基因多态性对于追溯其起源、演化、迁移,以及探索其多态性与特定体质人群的相关性都有极其重要的意义^[5]。本研究旨在探讨海南黎族人群与汉族人群 LDLR 基因 Pvu II 酶切位点多态性及其与血脂水平的关系,为研究人类高脂血症发生的机制

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260060);海南省自然科学基金资助项目(30726)。 作者简介:罗显云(1973—),主治医师,硕士研究生,主要从事血脂与动脉粥样硬化相关方面的研究 △ 通讯作者, Tel:13617547436; E-mail:lyl20041981@126.com。

提供遗传学证据,并了解黎族人群高脂血症的发病规律,为进一步研究黎族人群与高脂血症相关疾病打下基础^[6]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 自2009年10月至2012年6月,采用分层随机抽样的方法选取生活在海南陵水、昌江县及三亚地区黎族聚居村的黎族居民(三代以内父母双方均为黎族的健康无血缘关系居民)共302名作为观察组,其中男134名,女168名,年龄(43.48±18.24)岁;同时,采用同样的抽样方法选取当地的汉族聚居村的汉族居民共392名作为对照组,其中男192名,女200名,年龄(44.40±18.04)岁。入选标准:血压、体质质量指数(BMI)、心率均在正常范围,心电图检查、心律听诊均正常者。排除标准:主要家族成员有神经系统障碍史、遗传病史及患有影响血脂水平的急、慢性疾病和特殊生活习惯者(如糖尿病、垂体功能异常、甲状腺疾病、慢性心、肺、肝、肾功能不全、长期酗酒、完全素食者)。所有研究对象均在入选前签署书面知情同意书,得到海南医学附属医院伦理委员会的许可。

1.2 方法

1.2.1 现场资料的收集 一般情况包括:如姓名、性别、年龄、民族、职业、居住情况、吸烟情况(不吸;少量吸烟,<20支/天;大量吸烟,≥20支/天)、饮酒情况(不饮;少量饮酒,<250 g/d;大量饮酒,≥250 g/d)及文化程度等。体格检查项目包括:身高、体质质量、腰围、血压和心电图检查等。按体质质量(kg)/身高(m²)计算BMI。

1.2.2 标本采集与保存 所有入选者采血前2周保持平时饮食习惯,24 h内不进食高胆固醇饮食,不饮酒,不做剧烈运动,于早上9点之前空腹采前臂肘静脉血10 mL,其中非抗凝血6 mL,分离血清用于测定血脂,4 mL用乙二胺四乙酸二钾(K2EDTA)抗凝,置于冰箱-80℃保存,用于提取基因组DNA。

1.2.3 血脂测定 血脂测定由三亚市人民医院临床检验中心完成,包括以下项目:总胆固醇(total cholesterol,TC)、三酰甘油(triglyceride,TG)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol,HDL-C)、载脂蛋白AI(apolipoprotein AI,apoAI)、载脂蛋白B(apolipoprotein B,apoB)、脂蛋白(a)[lipoprotein(a),Lp(a)]。

1.2.4 DNA提取 采用康为世纪生物科技有限公司提供的血液基因组小量提取试剂盒按说明提取DNA。

1.2.5 聚合酶链反应(PCR) 引物序列参考文献[7],由上海生物工程技术服务有限公司合成引物合成。引物序列:上游为5'-TCC CCT TCA AAA TGC CCT CTT-3',下游为5'-TGG GCT TCT TCT CAT TTC CTC-3'。扩增反应体系:DNA提取物3 μL,上游引物1 μL,下游引物1 μL,2×EcoTaq PCR SuperMix 12.5 μL,RNase-Free Water 7.5 μL,总体积25 μL混匀,经4 000 r/min瞬时离心后,放入PCR仪内进行扩增。反应条件:94℃预变性3 min,94℃变性30 s,55℃退火30 s,72℃延伸1 min,共35个循环,72℃再延伸7 min,2%琼脂糖凝胶电泳,凝胶放入凝胶成像系统里观察结果。

1.2.6 限制性片段长度多态性(RFLP)分析 酶切反应体系及条件:PCR产物10.0 μL,10×NEB Buffer 2.0 μL,PvuⅡ-HF限制性内切酶1 μL,ddH₂O 17 μL,总体积30 μL,混匀,3 000 r/min瞬时离心后,置于37℃恒温水浴箱中酶切8 h,2%琼脂糖凝胶电泳分析。

1.3 统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行分析,基因

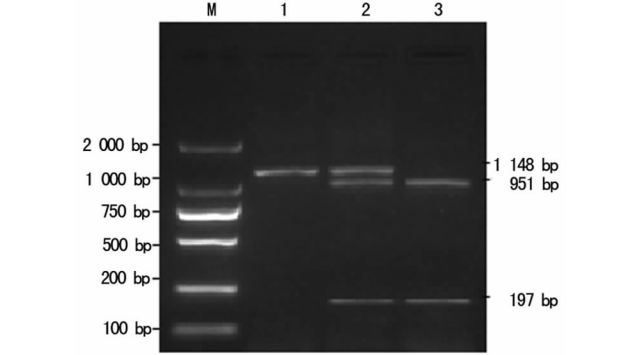
频率采用基因计数法,用Hardy-Weinberg平衡定律检测样本的群体代表性。黎族和汉族基因型及等位基因频率比较用χ²检验;基因型血脂水平比较采用方差分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象一般情况比较 两组对象性别、年龄、BMI、收缩压、舒张压、脉压等指标比较,差异无统计学意义(P>0.05)。观察组的身高、体质质量低于对照组(P<0.01);吸烟率、饮酒率高于对照组(P<0.01),见表1。

表1 两组对象一般情况比较				
指标	观察组 (n=302)	对照组 (n=392)	t/χ ²	P
性别(男/女)	134/168	192/200	1.46	0.23
年龄(̄x±s,岁)	43.48±18.24	44.40±18.04	-0.67	0.51
身高(̄x±s,m)	1.53±0.08	1.58±0.10	-7.05	0.00
体质质量(̄x±s,kg)	50.58±7.49	53.98±7.49	-5.90	0.00
BMI(̄x±s,kg/m ²)	21.38±1.38	21.48±1.49	-0.86	0.39
腰围(̄x±s,cm)	70.78±5.06	70.99±5.78	-0.50	0.62
收缩压(̄x±s,mm Hg)	116.85±12.47	118.02±11.28	-1.27	0.20
舒张压(̄x±s,mm Hg)	73.50±6.66	73.45±6.87	0.08	0.94
脉压(̄x±s,mm Hg)	43.3±12.28	44.57±8.92	-1.50	0.13
吸烟[n(%)]			12.46	0.00
不吸	220(72.85)	323(82.40)		
少量吸烟	44(14.57)	57(14.54)		
大量吸烟	38(12.58)	12(3.06)		
饮酒[n(%)]			26.73	0.00
不饮	176(58.28)	300(76.53)		
少量饮酒	80(26.49)	62(15.82)		
大量饮酒	46(15.23)	30(7.65)		

2.2 两组对象LDLR基因PvuⅡ酶切结果 本研所得LDLR基因PvuⅡ酶切片段(图1)有3种:如在1 148 bp处出现一条强荧光带即P1P1型纯合子基因型,在1 148 bp处出现一条强荧光带,在951 bp及197 bp也出现两条光带,共3条电泳带为P1P2型杂合子基因型,如果在951 bp及197 bp出现两条光带为P2P2型纯合子基因型。



M:标记物;1:P1P1基因型;2:P1P2基因型;3:P2P2基因型。
图1 LDLR目标扩增片段的PvuⅡ酶切电泳图

2.3 两组对象LDLR基因PvuⅡ基因型和等位基因的频率分

布及基因型频率分布 两组对象基因型及等位基因频率的分布情况,见表 2。观察组 P1P2 及 P2P2 基因型频率比对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组等位基因 P2 频率为 19.20%,对照组为 13.26%,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。观察组基因型频率分布的 Hardy-Weinberg 平衡定律检测结果显示,观察组和对照组的基因型实际频数与理论频数比较,差异均无统计学意义($\chi^2=1.55、1.95,P=0.46、0.38$),见表 3。

表 2 两组对象 LDLR 基因 PvuⅡ 基因型及等位基因频率的比较[n(%)]

组别	n	基因型频数			等位基因频数	
		P1P1	P1P2	P2P2	P1	P2
观察组	302	202(66.89)	84(27.81)	16(5.30)	408(67.55)	116(19.20)
对照组	392	300(76.53)	80(20.41)	12(3.06)	680(86.73)	104(13.26)
χ^2		8.268			9.025	
P		0.016			0.003	

2.4 两组对象血脂水平比较 观察组 Lp(a)、apoB 水平显著低于对照组($P<0.01$),观察组 HDL-C、apoAI 水平和 apoAI/apoB 比值显著高于对照组($P<0.01$)。黎族和汉族人群血脂水平比较,见表 4。

2.5 两组对象 LDLR 基因 PvuⅡ 不同基因型血脂水平比较 两组对象 LDLR 基因 PvuⅡ 各基因型与临床血脂水平指标比

较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5、6。

表 3 两组对象 LDLR 基因 PvuⅡ 基因型分布 Hardy-Weinberg 平衡定律检测[n(%)]

基因型	观察组		对照组	
	实际频数	理论频数	实际频数	理论频数
P1P1	202(66.89)	197(65.23)	300(76.53)	295(75.26)
P1P2	84(27.81)	94(31.13)	80(20.41)	90(22.96)
P2P2	16(5.30)	11(3.64)	12(3.06)	7(1.79)

表 4 两组对象血脂水平比较($\bar{x}\pm s$)

观察指标	观察组 (n=302)	对照组 (n=392)	t/Z	P
TC(mmol/L)	4.63±1.07	4.75±0.91	-1.542	0.123
TG(mmol/L)	1.23±0.79	1.32±0.88	-1.363	0.173
HDL-C(mmol/L)	1.53±0.30	1.37±0.40	-6.225	0.000
LDL-C(mmol/L)	2.33±0.83	2.43±0.74	-1.695	0.091
apoAI(g/L)	1.42±0.17	1.22±0.24	-12.950	0.000
apoB(g/L)	0.58±0.17	0.77±0.23	-12.569	0.000
apoAI/apoB	2.60±0.67	1.95±1.49	13.813	0.000
Lpa(mg/L)	306.49±233.40	388.82±223.05	-4.086	0.000

表 5 观察组 LDLR 基因 PvuⅡ 不同基因型血脂水平比较($\bar{x}\pm s$)

基因型	n	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	apoAI (g/L)	apoB (g/L)	Lp(a) (mg/L)
P1P1	202	4.63±1.12	1.17±0.82	1.51±0.30	2.37±0.86	1.41±0.17	0.58±0.18	320.18±230.29
P1P2	84	4.64±0.97	1.19±0.65	1.58±0.29	2.28±0.75	1.45±0.18	0.58±0.15	278.89±242.89
P2P2	16	4.64±0.97	1.28±0.77	1.57±0.35	2.03±0.86	1.43±0.12	0.58±0.13	278.50±205.51
F		0.001	0.142	1.619	0.461	0.325	0.037	1.050
P		0.999	0.868	0.200	0.234	0.267	0.964	0.351

表 6 对照组 LDLR 基因 PvuⅡ 不同基因型血脂水平比较($\bar{x}\pm s$)

基因型	n	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	apoAI (g/L)	apoB (g/L)	Lp(a) (mg/L)
P1P1	300	4.77±0.91	1.30±0.95	1.36±0.38	2.47±0.72	1.23±0.23	0.79±0.19	388.89±224.47
P1P2	80	4.68±0.89	1.39±0.54	1.35±0.43	2.31±0.74	1.18±0.29	0.77±0.26	381.50±192.92
P2P2	12	4.75±1.09	1.33±0.74	1.60±0.64	2.34±1.12	1.21±0.25	0.76±0.25	489.83±371.11
F		0.310	0.288	2.045	0.966	0.255	0.231	1.252
P		0.734	0.750	0.131	0.141	0.286	0.794	0.287

3 讨 论

LDLR 基因在人类基因组位于第 19 号染色体短臂末端(19p13.1~13.3),在基因组中的长度大于 45 kb,含有 18 个外显子,被 17 个内含子分隔开。LDLR 基因 PvuⅡ 位点的 RFLP 位于 15 内含子的 3'末端,此酶切位点(CAGCTG)是由于外显子 16 连接点 5'端约第 600 个碱基(CAGCCG)序列内的第 5 个碱基 C→T 突变所产生^[8]。研究发现 LDLR 基因 PvuⅡ 位点多态性发生频率与不同的国家、地域、民族和种族相关^[9],其多态性导致人群的 LDL-C 和 TC 水平及体内脂肪组织的堆积异

常^[10]。Pedersen 等^[11]首先发现挪威人群 PvuⅡ 酶切位点缺失者血清 TC 水平明显高于位点存在者($P<0.05$)。Vourio 等^[12]证实 15 内含子 PvuⅡ 位点多态性与血清中高 TC 水平相关。董治亚等^[13]发现单纯性高胆固醇血症患儿 PvuⅡ 酶功位点等位基因缺失与较高的 TC 水平相关。

目前运用 PCR-RFLP 方法检测 LDLR 基因 15 内含子 PvuⅡ 位点多态性进行基因诊断和筛查,是一种成熟的技术。国内最早由周天鸿等设计相应的引物,用于家族性高胆固醇血症的基因诊断^[8]。本研究中发现黎族人群组 LDLR 基因 Pvu

Ⅱ 位点有酶切位点的等位基因 P2 频率为 19.20%，明显高于对照组 13.26% ($P<0.01$)，表明观察组 LDLR 基因 PvuⅡ 位点存在多态性，可以作为海南黎族人群的一个遗传学标记，与金京姬^[14]研究延边朝鲜族人群 LDLR 基因 PvuⅡ 多态性时发现其可以作为朝鲜族的一个遗传标记结果相似。观察组的身高、体质量低于对照组 ($P<0.01$)，吸烟率、饮酒率高于对照组 ($P<0.01$)，可能与种族遗传及海南独特的环境及生活习惯相关。观察组 Lp(a)、apoB 水平显著低于对照组 ($P<0.01$)，HDL-C、apoAI 水平和 apoAI/apoB 比值显著高于对照组 ($P<0.01$)，与张云波等^[15]在海南地区黎族人群血脂水平调查研究结果一致。

在对黎、汉族人群 LDLR 基因 PvuⅡ 不同基因型血脂水平相关性分析中发现，黎、汉族人群 PvuⅡ 各基因型与临床血脂水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)，表明 PvuⅡ 位点多态性与血脂水平无相关性，P2 等位基因不影响海南黎族人群血脂代谢。皮静波等^[16]等研究海南黎族人群 LDLR 基因 AvaⅡ 多态性与血脂的相关性时发现，仅 TC 与 AvaⅡ 不同基因型相关。在延边朝鲜族人群 LDLR 基因多态性与原发性高血压相关性研究中发现 LDLR 基因 Asn591Asn 位点的不同基因型血脂水平间差异无统计学意义 ($P>0.05$)^[17]，与本研究结果一致。

由于体内脂质的代谢过程受到血脂的多种基因和(或)多种环境因素共同作用影响，对于一个基因而言，其某一个位点的突变常常与其他的位点的突变共同存在，共同影响血脂代谢，同时也受到环境的作用共同影响体内的脂质水平^[18]，所以在对基因与血脂水平的相关性分析时要充分考虑到基因与基因，基因与环境的相互作用的影响。本研究仅针对 LDLR 基因的一个变异位点进行分析，对于这个基因位点的变异是否还存在着连锁不平衡的位点还有待进一步的探讨和联合分析。

参考文献

[1] Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis[J]. Science, 1986, 232(4746): 34-47.

[2] Mehta KD, Brown MS, Bilheimer DW, et al. The low density lipoprotein receptor in *Xenopus laevis* Ⅱ Feedback repression mediated by conserved sterol regulatory element[J]. Biol Chem, 1991, 266(16): 10415-10419.

[3] 秦树存, 王士雯. 低密度脂蛋白受体缺陷的诊断与治疗[J]. 心血管学进展, 1995, 16(1): 22-25.

[4] Salazar LA, Hirata MH, Forti N, et al. Pvu Ⅱ intron 15 polymorphism at the LDL receptor gene is associated with differences in serum lipid concentrations in subjects with low and high risk for coronary artery disease from Brazil [J]. Clin Chim Acta, 2000, 293(1/2): 75-88.

[5] 周菁. LDLR 基因多态性与临床疾病及种族群体相关性研究[J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(1): 3-5.

[6] Liu YL, Zhang YB, Li Y, et al. Correlation between the Xba I polymorphism of apoB gene and serum lipid profiles in Li ethnic group[J]. Asian Pac Trop Med, 2014, 7(1):

63-66.

[7] Gudnason V, Zhou T, Thormar K, et al. Detection of the low density lipoprotein receptor gene Pvu Ⅱ intron 15 polymorphism using the polymerase chain reaction; association with plasma lipid traits in healthy men and women [J]. Dis Markers, 1998, 13(4): 209-220.

[8] 周天鸿, 李月琴, 刘飞鹏, 等. LDL 受体基因内含子 15 结构分析及其在家族性高胆固醇血症基因诊断中的应用 [J]. 遗传学报, 1999, 26(1): 1-7.

[9] Miserez AR, Schuster H, Chiodetti N, et al. Polymorphic haplotypes and recombination rates at the LDL receptor gene locus in subjects with and without familial hypercholesterolemia who are from different populations [J]. AmJ Hum Genet, 1993, 52(4): 808-826.

[10] Schuster H, Humphries S, Rauh G, et al. Association of DNA-haplotypes in the human LDL-receptor gene with normal serum cholesterol levels [J]. Clin Genet, 1990, 38(6): 401-409.

[11] Pedersen JC, Berg K. Normal DNA polymorphism at the low density lipoprotein receptor (LDLR) locus associated with serum cholesterol level [J]. Clin Genet, 1988, 34(5): 306-312.

[12] Vvorio AF, Ojala JP, Sarna S, et al. Heterozygous familial hypercholesterolaemia; the influence of the mutation type of the low-density-lipoprotein receptor gene and Pvu Ⅱ polymorphism of the normal allele on serum lipid levels and response to lovastatin treatment [J]. J Intern Med, 1995, 237(1): 43-48.

[13] 董治亚, 高雁翎, 金烨, 等. 低密度脂蛋白受体基因多态性与高脂血症相关性的研究 [J]. 临床儿科杂志, 1997, 15(5): 291-292.

[14] 金京姬. 延边朝鲜族低密度脂蛋白受体基因多态研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2009.

[15] 张云波, 姚震, 张勇, 等. 海南地区黎族人群血脂水平调查 [J]. 海南医学, 2010, 21(11): 54-56.

[16] 皮静波, 姚震, 刘月丽, 等. 海南黎族人群低密度脂蛋白受体基因 AvaⅡ 多态性与血脂水平关系的研究 [J]. 岭南心血管杂志, 2012, 18(3): 253-256, 320.

[17] 张子波, 杨康鹏, 王伟杰, 等. 延边朝鲜族人群 LDLR 基因多态性与原发性高血压相关性研究 [J]. 现代预防医学, 2011, 38(17): 3530-3532.

[18] Du J, Fang DZ, Gong R, et al. Effects of Pvu Ⅱ polymorphism in low density lipoprotein receptor gene on changes of serum lipid ratios induced by high-carbohydrate/low-fat diet in healthy youth [J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2010, 41(2): 239-242.