

- (11):2248-2251.
- [9] ROJE Z, RACIC G, DOGAS Z. Postoperative morbidity and histopathologic characteristics of tonsillar tissue following coblation tonsillectomy in children: a prospective randomized single-blind study[J]. Coll Antropol, 2009, 33(1):293-298.
- [10] 磨宾宇, 戴文斌, 孙文忠, 等. 高频电刀对扁桃体组织热损伤的研究[J]. 实用医学杂志, 2013, 20(29):3556-3558.
- [11] FIDA A R, SENDI K S. Assessment of postoperative pain scores in thermal welding and conventional tonsillectomy techniques: a randomized control study[J]. Egypt J Ear Nose, 2013, 14(2):107-111.
- [12] 柳庆君, 董钊, 王杰, 等. 低温等离子刀的组织损伤研究[J]. 中国医药指南, 2011, 26(9):189-190.
- [13] 罗力, 徐世杰, 郭洲, 等. 超声刀手术组织切割的实验研究[J]. 现代临床医学生物工程学杂志, 1997, 3(1):28.
- [14] 虞华为, 黄志纯, 冯旭, 等. 超声刀扁桃体切除术的临床病例研究[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22(5):261-264.
- [15] KRESPI Y P, KIZHNER V. Laser tonsil cryptolysis: in-office 500 cases review[J]. Am J Otolaryngol, 2013, 34(5):420-424.
- [16] 王杰, 王安群, 蒋振华, 等. 二氧化碳激光对扁桃体组织损伤的研究[J]. 中国耳鼻咽喉科杂志, 2008, 8(6):360-361.
- [17] 张海粟. 热能刀、等离子刀及传统切割法行扁桃体切除术的比较分析[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [18] ROGERS M A, FRAUEMFELDER C, WOODS C, et al. Bleeding following coblation tonsillectomy: a 10-year, single-surgeon audit and modified grading system[J]. J Laryngol Otol, 2015, 129(1):32-37.
- [19] DADGARNIA M H, AGHAEI M A, ATIGHECHI S, et al. The comparison of bleeding and pain after tonsillectomy in bipolar electrocautery vs cold dissection[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2016, 89:38-41.
- [20] BURTON M J, DOREE C. Coblation versus other surgical techniques for tonsillectomy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, 3:CD004619.
- [21] JONES D T, KENNA M A, GUDI J, et al. Comparison of postoperative pain in pediatric patients undergoing coblation tonsillectomy versus cautery tonsillectomy[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2011, 144:972-977.
- [22] ARBIN L, ENLUND M, KNUTSSON J. Post-tonsillectomy pain after using bipolar diathermy scissors or the harmonic scalpel: a randomised blinded study[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 17(5):442-447.
- [23] 宾翔, 周永, 陆水红, 等. 等离子扁桃体切除术与单极电刀扁桃体切除术的 Meta 分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2014, 20(1):36-41.
- [24] VAN ABEL K M, MOORE E, CARLSON M L, et al. Transoral robotic surgery using the thulium:YAG laser: a prospective study[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 138(2):158-166.

(收稿日期:2017-10-26 修回日期:2018-01-04)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.08.025

ApoB 基因多态性与冠心病研究进展*

陈芸¹综述, 吕湛¹, 宋永砚^{2△}审核

(1. 川北医学院附属医院心内科, 四川南充 637000;

2. 川北医学院基础医学院生物化学教研室, 四川南充 637000)

[摘要] 人载脂蛋白 B(ApoB)基因呈现高度多态性,其中绝大部分变异位点分布于外显子和内含子区。外显子区的一些多态性位点与冠心病(CHD)显著相关,5'端启动子区和3'端调控区的个别位点也与CHD有显著相关性。ApoB基因多态性与CHD的关联机制,一方面通过升高血浆ApoB、三酰甘油、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平,另一方面通过降低高密度脂蛋白胆固醇水平而导致CHD。本文就ApoB基因多态性与CHD的相关性及关联机制作一综述。

[关键词] 载脂蛋白B类;多态性;冠心病;相关性

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)08-1089-04

载脂蛋白 B(ApoB)是载脂蛋白家族中相对分子质量最大的成员,包括 ApoB100 和 ApoB48 两种亚型。人 ApoB100 含有 4 563 个氨基酸残基,相对分子质量 516×10^3 ; ApoB48 含有 2 152 个氨基酸残基,相对分子质量 270×10^3 。在血浆中,所有致动脉粥样硬化性脂蛋白颗粒均含有一分子 ApoB,其中乳糜微粒(CM)含有 ApoB48,极低密度脂蛋白(VLDL)、中间密度脂蛋白(IDL)、低密度脂蛋白(LDL)和脂蛋白含有 ApoB100。ApoB 是致动脉粥样硬化性脂蛋白的主要结构蛋白,也是被低密度脂蛋白受体(LDLR)所识别的功能蛋白,在调节脂蛋白代谢中有重要作用。具有抗动脉粥样硬化特性的高密度脂蛋白(HDL)不含有 ApoB,因此在临床上 ApoB 的

浆水平一般反映个体的心血管疾病风险性。ApoB 与动脉粥样硬化和冠心病(coronary heart disease, CHD)显著相关。PENCINA 等^[1]研究发现,血浆 ApoB 水平与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)相比较,其与心血管事件的关系更为密切。THANASSOULIS 等^[2]对 7 项安慰剂对照-他汀试验进行 Meta 分析,综合评价他汀治疗后 ApoB、LDL-C 和 non-HDL-C 等指标对心血管风险降低的评价效果,结果显示 ApoB 对他汀治疗后心血管风险降低程度的评价效果最好, ApoB 每降低一个单位, CHD 风险降低程度比 LDL-C 多 21.6%, 比 non-HDL-C 多 24.3%。本文综述了近年来 ApoB 基因多态性与 CHD 相关性的研究进展及内在的分

* 基金项目:四川省教育厅重点项目(17ZA0172);南充市地校合作项目(NSMC20170403)。 作者简介:陈芸(1991-),住院医师,硕士,主要从事高血压及冠心病研究。 △ 通信作者, E-mail: songyongyan2014@foxmail.com。

子机制。

1 ApoB 基因及其多态性

ApoB100 和 ApoB48 由同一 ApoB 基因编码。ApoB 基因位于人类 2 号染色体短臂上(2p23-24),含有 29 个外显子和 28 个内含子,全长 43 kb。ApoB 基因呈现高度多态性,在美国国家生物技术信息中心(NCBI)SNP 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)中查询,人 ApoB 基因内部及周围有大约 5 000 个多态性位点,其中绝大部分分布在外显子和内含子区。根据这些多态性位点的特征可分为单核苷酸多态性,小片段插入/缺失多态性,小片段串联重复次数多态性;根据在基因中的分布位置可分为 5'端启动子区域多态性、外显子区域多态性、内含子区域多态性和 3'端调控区多态性。在 NCBI SNP 数据库中登记注册的 5'端启动子区多态性有 122 个(rs512535、rs934197 等),外显子区多态性位点有 2 742 个(rs693、rs676210 等),内含子区多态性有 2 007 个(rs12714269、rs12720826 等),3'端调控区多态性有 67 个(rs11687484、rs57437972 等)。

2 ApoB 基因多态性与 CHD 研究进展

一系列病例-对照研究结果显示,ApoB 基因上的一些多态性位点与 CHD 显著相关。其中,启动子区的 rs934197 位点,外显子区的 rs17240441、rs1042031、rs693 和 rs1801701 位点及 3'端调控区的 VNTR 位点与 CHD 的相关性较强。

2.1 ApoB 基因启动子区多态性与 CHD

在 ApoB 基因启动子区的 122 个多态性位点中,rs934197(-516C/T)被报道与 CHD 显著相关,也有研究^[3]探讨 rs512535 位点与 CHD 的关系,但没有发现二者之间具有显著相关性。rs934197 位点位于转录起始点上游-516 bp 处,由胞嘧啶(C)变异成胸腺嘧啶(T)产生。研究显示,T 为 CHD 风险等位基因^[1-2]。T 等位基因频率在亚洲人中为 0.12~0.29,高加索人中为 0.30~0.38,非洲人中为 0.09。我国汉族人群中发现 T 等位基因和 TT 基因型在 CHD 组中的出现频率显著高于对照组,回归分析显示 T 等位基因携带者较非携带者 CHD 发病风险显著增高。rs512535 多态性位于 ApoB 基因转录起始点上游-837 bp 处,由腺嘌呤(A)变异成鸟嘌呤(G)生成。有关这个位点与 CHD 相关性的研究报道较少,在最近一项研究中,LIU 等^[4]在 550 例 CHD 患者和 550 名健康对照之间比较了 rs512535 多态性的基因型分布频率,在两组之间的差异没有统计学意义。

2.2 ApoB 基因外显子区多态性与 CHD

在 ApoB 基因外显子区的 2 742 个多态性位点中,rs17240441、rs1042031、rs693 和 rs1801701 位点被广泛报道与 CHD 相关。

2.2.1 rs17240441 位点与 CHD

rs17240441 位点位于 ApoB 基因第 1 外显子的信号肽编码序列内,由 9 个核苷酸小片段(GCAGCGCCA)的插入/缺失(Ins/Del)变异产生,结果导致 ApoB 蛋白信号肽中 3 个氨基酸残基(Arg-Glu-Val)的插入或缺失,Ins 等位基因信号肽含有完整的 27 个氨基酸残基,Del 等位基因信号肽只有 24 个氨基酸残基。研究显示,Del 等位基因是 CHD 风险等位基因^[3],其出现频率在亚洲人中为 0.12~0.39,高加索人中为 0.21~0.64,非洲人中为 0.23~0.68。来自非洲突尼斯的一项病例-对照研究^[3]结果显示,Del 等位基因显著增加 CHD 患病风险。在高加索人中,以捷克男性为研究对象发现 CHD 组 Del 等位基因频率显著高于对照组。在亚洲人中,来自我国的一项病例-对照研究^[5]没有发现 Del 等位基因与 CHD 显著相关。研究结果不一致的原因可能来自于样本量、实验设计及种族差异。LI^[6]通过 Meta 分析综合以往的研究数据,降低或消除样本量、实验处理和种族对结果的影响,分析结果显示 Del 等位基因和 CHD 显著相关。最近,ZHANG 等^[7]进一步按种族进行亚组分析,发现在中国人中 Del 等位基因与 CHD 的相关性无统计学意义,在其他种族

中二者显著相关。在中国人中 Del 等位基因与 CHD 的关系有待进一步探讨。

2.2.2 rs1042031 位点与 CHD

rs1042031(EcoRI)是存在于 ApoB 基因第 29 外显子的一个错义突变位点,由 G 变异成 A 生成,相应地 ApoB 多肽链第 4 181 位氨基酸残基由谷氨酸(Glu)变成赖氨酸(Lys)。Glu 和 Lys 虽然都是极性氨基酸,但酸碱性质不一样(Glu 是酸性氨基酸,Lys 是碱性氨基酸),ApoB 蛋白的结构和功能可能因此而改变。研究表明,A 等位基因是 CHD 的风险等位基因,其出现频率在亚洲人中为 0.02~0.09,高加索人中为 0.12~0.21,非洲人中为 0.15~0.18。在我国汉族人群中,YE 等^[5]研究发现 CHD 组的 A 等位基因频率显著高于对照组,但另外两项病例-对照研究(均为汉族人群)却没有发现 A 等位基因与 CHD 相关^[8-9]。最近,陈业达等^[10]针对我国人群作了 rs1042031 与 CHD 易感性的 Meta 分析,对 1992-2013 年来自我国的 10 项类似研究进行数据合并,结果显示 rs1042031 与 CHD 显著相关,A 等位基因是风险等位基因,该结果与同时期发表的另一项 Meta 分析一致^[7]。在高加索人群中,报道 rs1042031 与 CHD 显著相关,与对照组比较,A 等位基因频率在 CHD 组显著升高。来自美国的一项针对超重/肥胖人群的研究中^[11],研究者分析了 34 个基因上的 136 个多态性位点,发现 rs1042031 和其他 3 个位点(ApoB rs1800479,CETP rs5880 和 LDLR rs2569538)与 CHD 显著相关。TYBJAERG-HANSEN 等^[12]的研究中没有观察到 rs1042031 与 CHD 显著相关。通过 Meta 分析,合并了 1992-2000 年针对高加索人的 10 项病例-对照研究,结果显示 rs1042031 与 CHD 没有显著相关性。rs1042031 与 CHD 的相关性有待进一步研究,需要进一步的 Meta 分析对近年来新增的研究数据进行合并,以明确二者之间的关联性。

2.2.3 rs693 位点与 CHD

rs693(XbaI)是存在于 ApoB 基因第 26 外显子的一个同义突变位点,由 C 变异成 T 生成,变异使第 2 488 位密码子由 ACC 变成 ACT,但所编码的氨基酸并不发生改变,仍为苏氨酸(Thr)。次要等位基因 T 出现频率在亚洲人中为 0.02~0.10,高加索人中为 0.49~0.50,非洲人中为 0.15~0.23。虽然国内外对 rs693 多态性与 CHD 易感性进行了大量的研究报道,但二者之间的关系尚无定论,一些研究^[5,9,13]表明 T 等位基因是 CHD 的风险等位基因,另一些研究^[7,14-15]却报道 C 等位基因与 CHD 易感关联,还有一些研究^[3,8,16-19]报道二者不相关。在亚洲人中,来自我国的两项病例-对照研究均发现 rs693 与 CHD 显著相关^[5,9],T 等位基因携带者 CHD 易感性显著升高,但在其他一些来自亚洲的研究中,包括汉族人^[8,16]、哈萨克人^[17-18]、印度人^[3]、韩国人和日本人^[19],却并没有发现二者之间具有相关性。相反,马娟等^[14]报道 T 等位基因频率在 CHD 组显著低于对照组。在近年来针对中国人做的 Meta 分析结果也不尽一致,陈业达等^[13]对 1992-2013 年发表的 16 项病例-对照研究进行数据合并,结果显示 rs693 与 CHD 显著相关,T 等位基因是 CHD 的易感等位基因。然而,ZHANG 等^[7]和 CHEN 等^[15]的 Meta 分析却得出了相反的结果,在中国人中 T 等位基因携带者 CHD 发病风险显著降低。究其原因,这两项发表于 2015 年的 Meta 分析都存在纳入文献不全,在陈业达等^[13]纳入的 16 篇文献和 ZHANG 等^[7]纳入的 15 篇文献中,仅 5 篇文献是相同的,其他大部分文献没有纳入分析。在高加索人中,迄今还没有研究证明 T 等位基因是 CHD 的风险等位基因,相反,研究报道^[12]T 等位基因是 CHD 的保护性等位基因。有趣的是,在一项针对高加索人的 Meta 分析中,报道尽管 T 等位基因携带者 LDL-C 和 ApoB 水平升高,但 CHD 发病率却显著降低。rs693 多态性与 CHD 易感性之间的关系还有待于进一步研究,在中国人中需要全面检索文献进行 Meta 分析,在高加索人中还需要设计

大样本、多中心的病例-对照研究进一步探索。

2.2.4 rs1801701 位点与 CHD rs1801701 (MspI) 是存在于 ApoB 基因第 26 外显子的一个错义突变位点,由 G 变异成 A 生成。该变异导致 ApoB 多肽链 3 611 位氨基酸残基由精氨酸 (Arg) 变成谷氨酰胺 (Gln)。研究表明,次要等位基因 A 可能是 CHD 易感等位基因,其出现频率在亚洲人中为 0~0.08,高加索人中为 0.09~0.15,非洲人中为 0.01~0.06。徐琼等^[20]在我国汉族人群中,发现 rs1801701 多态性与 CHD 显著相关,A 等位基因在 CHD 组的出现频率显著高于健康对照组。在高加索人中,发现 A 等位基因在 CHD 组的出现频率较对照组显著升高。但在其他几项研究中,研究人群包括中国汉族人^[8]、中国哈萨克人^[18]和高加索人^[12],均没有发现 rs1801701 多态性与 CHD 易感性存在显著关联性。需要 Meta 分析对这些类似研究进行合并,消除样本量、种族和环境因素对研究结果的影响,以明确 rs1801701 多态性与 CHD 的关系。

2.2.5 其他外显子多态性位点与 CHD 在外显子区,除了 rs17240441、rs1042031、rs693 和 rs1801701 位点与 CHD 相关性研究报道较多外,其他位点如 rs1367117 (外显子 4)^[11]、rs679899 (外显子 14)^[4,11]、rs676210 (外显子 25)^[4] 和 rs1042034 (外显子 29)^[11] 等与 CHD 的相关性也有一些报道。在这些位点中,仅 rs676210 被报道与 CHD 显著相关,G 等位基因显著增加 CHD 患病风险^[4]。rs676210 是位于第 25 外显子的一个错义突变,由 G 变异成 A 生成,所对应的 2 739 位脯氨酸残基变成亮氨酸残基。

2.3 ApoB 基因内含子区多态性与 CHD ApoB 基因内含子区多态性位点与 CHD 的相关性研究报道不多,尽管大多数内含子区变异位点对 CHD 易感性没有显著影响^[4,11],但也有少数研究结果显示位于内含子区的多态性位点也会显著影响 CHD 发病率。来自美国西弗吉尼亚州的一项研究^[11]发现,在超重/肥胖高加索人群中,位于第 27 内含子的 rs1800479 多态性与 CHD 显著相关,次要等位基因 G 是 CHD 易感等位基因。在我国汉族人群中,朱名安等^[21]报道存在于第 20 内含子的四核苷酸串联重复序列 (TTTA)_n 多态性与 CHD 显著相关,重复 12 次的等位基因可能是 CHD 易感等位基因。一些基因表达调控元件存在于内含子,因此如果变异位点存在于内含子区的表达调控元件内,也就会影响基因表达和 CHD 易感性^[22]。

2.4 ApoB 基因 3' 调控区多态性与 CHD 在 ApoB 基因 3' 端最后一个外显子 (第 29 外显子) 下游 185 bp 处,存在 1 个 15 bp (ATA ATT AAA TAT TTT) 的可变数目串联重复序列多态性 (variable number tandem repeat, VNTR), 其重复次数在亚洲人中为 22~60 次,高加索人中为 25~53 次,非洲人中为 31~51 次。一般将重复次数在 36 次以上命名为大等位基因,小于 36 次命名为小等位基因。一系列研究结果显示大等位基因可能是 CHD 易感等位基因。YE 等^[5] 在我国汉族人群中研究发现大等位基因 (重复次数大于 39) 频率在 CHD 组中较对照组显著升高,这一研究结果与后来的研究^[23] 一致。在高加索人群中,发现重复次数大于或等于 38 的大等位基因与 CHD 显著相关。来自非洲的研究^[3] 也发现重复次数大于 36 的大等位基因在 CHD 组的出现频率较对照组显著增加。但是其他几项来自亚洲^[24] 和欧洲的病例-对照研究没有观察到 VNTR 多态性与 CHD 显著相关。需要 Meta 分析对这些研究数据进行合并,消除样本量、种族等影响,以明确 VNTR 多态性与 CHD 的相关性。

3 ApoB 基因多态性与 CHD 的关联机制

血脂异常是 CHD 的主要危险因素,占人群归因危险度的 50%。ApoB 基因多态性主要通过改变血脂水平而影响 CHD 的发生、发展。

3.1 通过升高血浆 ApoB 水平导致 CHD 所有致动脉粥样

硬化性脂蛋白颗粒 (包括 CM、VLDL、IDL、LDL 和脂蛋白 a) 均含有 1 分子 ApoB,因此 ApoB 的血浆浓度反映了致动脉粥样硬化性脂蛋白颗粒数量的多少。致动脉粥样硬化性脂蛋白颗粒数量与 CHD 密切相关,颗粒数越多,CHD 发病风险越高^[25]。因此,ApoB 血浆水平升高,CHD 发病风险增加。与 ApoB 血浆水平升高相关联的 ApoB 基因多态性位点有 5' 端启动子区的 rs934197^[26],外显子区的 rs17240441^[3]、rs1042031、rs693 和 rs676210^[4],3' 端调控区的 VNTR 多态性。这些变异位点升高 ApoB 血浆水平的机制之一是促进 ApoB 基因表达,SPOSITO 等^[26] 在肝细胞 HepG2 中分别转入含 rs934197 CC 和 TT 基因型的 ApoB 基因,结果 TT 基因型的 ApoB 基因表达显著增强。

3.2 通过升高血浆三酰甘油 (TG) 水平导致 CHD 高三酰甘油血症 (HTG) 是动脉粥样硬化的独立危险因素,与 CHD 直接相关^[27-28]。血浆 TG 水平升高是构成 CHD 残留风险的重要表型。研究显示,即使他汀类药物治疗使 LDL-C 水平达标,血浆 TG 增高者 (TG ≥ 200 mg/dL) 发生急性冠脉综合征的风险仍较 TG < 200 mg/dL 者增高 50%。与血浆 TG 水平升高相关联的 ApoB 基因多态性位点有第 26 外显子的 rs693 位点^[29],第 29 外显子的 rs1042031 位点和 3' 端调控区 VNTR 多态性。

3.3 通过升高血浆 TC 和 LDL-C 水平导致 CHD 高胆固醇血症是动脉粥样硬化的独立危险因素。美国国家胆固醇教育计划 (NCEP) 成人治疗组第 3 次报告和 2013 美国心脏病学会/美国心脏协会 (ACC/AHA) 治疗胆固醇降低成人动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 风险指南^[30] 均认为 LDL-C 是导致 CHD 的主要危险因素,作为预防和治疗 CHD 的一级指标,其他脂质参数作为二级或补充指标。与血浆 TC 水平升高相关联的 ApoB 基因多态性位点有启动子区的 rs934197 位点^[18,20],外显子区的 rs17240441 和 3' 端调控区 VNTR 多态性^[23]。与血浆 LDL-C 水平升高相关联的 ApoB 基因多态性位点有启动子区的 rs934197 位点^[26] 和外显子区的 rs17240441。

3.4 通过降低血浆 HDL-C 水平导致 CHD HDL 的功能是将胆固醇逆向转运至肝,肝脏将胆固醇转变为胆汁酸,再通过胆道系统排出体外。HDL-C 水平降低意味着逆向转运至肝的胆固醇减少,胆固醇滞留于血浆,导致动脉粥样硬化。与血浆 HDL-C 水平降低相关联的 ApoB 基因多态性位点有外显子区的 rs17240441^[29] 和 rs693^[14],3' 端调控区 VNTR 多态性^[9]。

4 展 望

近年来,各国科学家对 ApoB 基因多态性与 CHD 的相关性做了大量的探索性工作,基本明确了启动子区的 rs934197 位点,外显子区的 rs17240441、rs1042031、rs693 和 rs1801701 位点和 3' 端调控区的 VNTR 位点与 CHD 相关联,也进行了初步的机制探讨。但是,绝大部分研究结果来自于小样本的病例-对照研究,研究群体单一,更没有进行多群体的相互印证。部分位点的研究结果不一致,甚至相互矛盾。因此,需要开展多中心、多种族、大样本的前瞻性病例-对照研究,甚至全基因组关联分析 (GWAS),明确 ApoB 基因内的 CHD 易感多态性位点,为阐明 CHD 发病的遗传机制及其防治提供理论依据。

参考文献

- [1] PENCINA M J, D'AGOSTINO R B, ZDROJEWSKI T A, et al. Apolipoprotein B improves risk assessment of future coronary heart disease in the Framingham Heart Study beyond LDL-C and non-HDL-C [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22(10): 1321-1327.
- [2] THANASSOULIS G, WILLIAMS K, YE K Y, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, Non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a Meta-

- Analysis of randomized trials[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2): e000759.
- [3] LAMIA R, ASMA O, SLIM K, et al. Association of four apolipoprotein B polymorphisms with lipid profile and stenosis in Tunisian coronary patients[J]. *J Genet*, 2012, 91(1): 75-79.
 - [4] LIU C Q, YANG J, HAN W, et al. Polymorphisms in ApoB gene are associated with risk of myocardial infarction and serum ApoB levels in a Chinese population[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 16571-16577.
 - [5] YE P, CHEN B S, WANG S W. Association of polymorphisms of the apolipoprotein B gene with coronary heart disease in Han Chinese[J]. *Atherosclerosis*, 1995, 117(1): 43-50.
 - [6] LI Y Y. ApoB gene SpIns/Del, XbaI polymorphisms and myocardial infarction: a meta-analysis of 7169 participants[J]. *J Cardiovasc Med*, 2014, 15(9): 717-726.
 - [7] ZHANG J Z, ZHENG Y Y, YANG Y N, et al. Association between apolipoprotein B gene polymorphisms and the risk of coronary heart disease (CHD): an update meta-analysis[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, 16(4): 827-837.
 - [8] PAN J P, CHIANG A N, TAI J J, et al. Restriction fragment length polymorphisms of apolipoprotein B gene in Chinese population with coronary heart disease[J]. *Clin Chem*, 1995, 41(3): 424-429.
 - [9] 李顺辉, 熊强珍. 载脂蛋白 B, E 基因多态性与老年高血压病和冠心病相关性分析[J]. *中国医疗前沿*, 2013, 8(18): 87-88.
 - [10] 陈业达, 赵翔, 谭艺青, 等. 中国人群 ApoB EcoRI 基因位点多态性与冠心病关联性的 Meta 分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(10): 1056-1060.
 - [11] DEMENTIEVA Y, GREEN T L, PRIMERANO D A, et al. Identification of genes contributing to cardiovascular disease in overweight and obese individuals from West Virginia[J]. *W V Med J*, 2012, 108(1): 23-30.
 - [12] TYBJAERG-HANSEN A, NORDESTGAARD B G, GERDES L, et al. Variation of apolipoprotein B gene is associated with myocardial infarction and lipoprotein levels in Danes[J]. *Atherosclerosis*, 1991, 89(1): 69-81.
 - [13] 陈业达, 林关华, 谭艺青, 等. 中国人群 ApoB XbaI 基因位点多态性与冠心病关联性的 Meta 分析[J]. *国际遗传学杂志*, 2015, 38(6): 335-343.
 - [14] 马娟, 陈吉丽. AGT, ApoB, ApoE, MTHFR, eNOS 基因多态性与昆明地区冠心病的关系[J]. *山东医药*, 2013, 53(9): 16-19.
 - [15] CHEN Y D, LIN M H, LIANG Y, et al. Association between apolipoprotein B XbaI polymorphism and coronary heart disease in Han Chinese population: a meta-analysis[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2016, 20(6): 304-311.
 - [16] 黄刚, 谢印军. 载脂蛋白 B 基因 EcoRI, XbaI 及载脂蛋白 AI-75 bp, +83 bp 位点多态性与冠心病的关系[J]. *临床内科学杂志*, 2011, 28(2): 132-135.
 - [17] BERKINBAYEV S, RYSULY M, MUSSAYEV A, et al. Apolipoprotein gene polymorphisms (APOB, APOC111, APOE) in the development of coronary heart disease in ethnic groups of Kazakhstan[J]. *J Genet Syndr Gene Ther*, 2014, 5(2): 216-238.
 - [18] HUANG G, ZHONG H, RE H M, et al. Coalition of DNA polymorphisms of ApoB and ApoAI genes is related with coronary artery disease in Kazaks[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2012, 9(1): 33-37.
 - [19] TAKEUCHI F, ISONO M, KATSUYA T, et al. Association of genetic variants influencing lipid levels with coronary artery disease in Japanese individuals[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e46385.
 - [20] 徐琼, 周新. 载脂蛋白 B 基因 MspI 多态性分析及其临床应用[J]. *临床检验杂志*, 1998, 16(4): 199-202.
 - [21] 朱名安, 周新, 贺小玲, 等. 载脂蛋白 B 四核苷酸串联重复序列基因多态性与冠心病的关联性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2002, 18(8): 375-380.
 - [22] GALLEGOS J E, ROSE A B. The enduring mystery of intron-mediated enhancement[J]. *Plant Science*, 2015, 237(1): 8-15.
 - [23] YAN S K, SONG Y H, ZHU W L, et al. Apolipoprotein B gene 3'VNTR polymorphism: association with plasma lipids and coronary heart disease in Han Chinese[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2006, 44(10): 1199-1205.
 - [24] HONG S H, SONG J, KIM J Q. The haplotype analyses using multiple markers of the apolipoprotein B gene in patients with coronary artery disease[J]. *J Korean Med Sci*, 2001, 16(6): 719-724.
 - [25] SHAH A S, DAVIDSON W S, GAO Z Q, et al. Superiority of lipoprotein particle number to detect associations with arterial thickness and stiffness in obese youth with and without prediabetes[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(3): 610-618.
 - [26] SPOSITO A C, GONBERT S, TURPIN G, et al. Common promoter C516T polymorphism in the ApoB gene is an Independent predictor of carotid atherosclerotic disease in subjects presenting a broad range of plasma cholesterol levels[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(11): 2192-2195.
 - [27] STAUFFER M E, 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.
 - [28] STANIAK H L, FILHO W S, MINAME M H, et al. Association between postprandial triglycerides and coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 381-386.
 - [29] GALLEGOS-ARREOLA M P, VALDEZ Y, ZUIGA-CORONA M, et al. Association between the Xba I polymorphism of APOB gene and plasma lipid level in Mexican patients with coronary artery disease[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2012, 21(2): 312-318.
 - [30] STONE N J, ROBINSON J G, LICHTENSTEIN A H, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25): 2889-2934.