

急性脑血管病患者 ApoE 基因多态性临床分布特征及与血脂水平的相关性研究*

刘婷婷, 史海峰, 刘 静 (北部战区总医院检验医学中心, 沈阳 110016)

摘要:目的 分析急性脑血管病患者 ApoE 基因多态性的临床分布特征及与血脂的关系。方法 采用焦磷酸测序技术对 311 例急性脑血管病患者 ApoE 基因多态性进行检测。同时检测三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。结果 共收集 2017 年 3 月~2018 年 2 月北部战区总医院住院急性脑血管病患者 311 例, ApoE 各基因型频率为: $\epsilon 2/\epsilon 2$ 型 0.03%, $\epsilon 3/\epsilon 3$ 型 69.1%, $\epsilon 4/\epsilon 4$ 型 1.0%, $\epsilon 2/\epsilon 3$ 型 12.9%, $\epsilon 2/\epsilon 4$ 型 1.6% 和 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 型 15.1%, ApoE 表现型分布的频率为: E2 占 13.2%, E3 占 70.7% 和 E4 占 16.1%。急性脑血管病患者 ApoE 基因型及表现型在男女人群间的分布差异无统计学意义($\chi^2=0.37\sim 2.31$, 均 $P>0.05$), 在年龄组间的分布差异无统计学意义($\chi^2=3.30\sim 5.08$, 均 $P>0.05$), 在不同临床诊断中的分布差异也无统计学意义($\chi^2=0.71\sim 4.54$, 均 $P>0.05$)。急性脑血管病患者 ApoE 各基因型在 TG, TC, LDL-C 和 HDL-C 浓度水平均差异有统计学意义($F=11.94\sim 19.60$, 均 $P<0.05$)。急性脑血管病患者 ApoE 各表现型在 TC, HDL-C 和 LDL-C 浓度水平差异有统计学意义($F=6.27\sim 15.59$, 均 $P<0.05$), 但在 TG 浓度水平差异无统计学意义($F=4.35$, 均 $P>0.05$)。结论 急性脑血管病患者 ApoE 基因呈多态性分布, 其多态性分布与性别、年龄和临床诊断无关。急性脑血管病患者 ApoE 基因型和表现型与个体血脂水平存在差异性, 临床上可针对急性脑血管病患者的个体化治疗方案, 选择合适的降脂药物。

关键词:急性脑血管病; ApoE 基因多态性; 血脂

中图分类号: R743; R446.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)03-025-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.03.006

Clinical Distribution of ApoE Gene Polymorphism in Patients with Acute Cerebrovascular Disease and Its Correlation with Blood Lipids

LIU Ting-ting, SHI Hai-feng, LIU Jing (Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical distribution of ApoE gene polymorphism in patients with acute cerebrovascular disease and its relationship with blood lipids. **Methods** Pyrosequencing technique was used to detect ApoE gene polymorphism in 311 patients with acute cerebrovascular disease. Meanwhile, triglyceride (TG), cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL-C) and low density lipoprotein (LDL-C) were detected. **Results** A total of 311 patients with acute cerebrovascular disease were collected from March 2017 to February 2018 in the General Hospital of Northern War Zone. The frequencies of ApoE genotypes were as follows: $\epsilon 2/\epsilon 2$ was 0.03%, $\epsilon 3/\epsilon 3$ was 69.1%, $\epsilon 4/\epsilon 4$ was 1.0%, $\epsilon 2/\epsilon 3$ was 12.9%, $\epsilon 2/\epsilon 4$ was 1.6% and $\epsilon 3/\epsilon 4$ was 15.1%. The frequency of ApoE phenotypes was 13.2% for E2, 70.7% for E3 and 16.1% for E4. The distribution of ApoE genotypes and phenotypes in patients with acute cerebrovascular disease had no significant difference between men and women ($\chi^2=0.37\sim 2.31$, all $P>0.05$), the distribution of ApoE genotypes and phenotypes among age groups had no significant difference ($\chi^2=3.30\sim 5.08$, all $P>0.05$), and the distribution of ApoE genotypes and phenotypes in different clinical diagnosis had no significant difference ($\chi^2=0.71\sim 4.54$, all $P>0.05$). There were significant differences in the levels of TG, TC, LDL-C and HDL-C among the genotypes of ApoE in patients with acute cerebrovascular disease ($F=11.94\sim 19.60$, all $P<0.05$). The ApoE phenotypes in TC, HDL-C and LDL-C of patients with acute cerebrovascular disease had significant difference ($F=6.27\sim 15.59$, all $P<0.05$), but there was no significant difference in the levels of TG ($F=4.35$, $P>0.05$). **Conclusion** ApoE gene was polymorphic in patients with acute cerebrovascular disease. The distribution of ApoE gene polymorphism was not related to gender, age and clinical diagnosis. ApoE genotype and phenotypes in patients with acute cerebrovascular disease were correlated with individual blood lipid level. Clinically, individualized treatment programs for patients with acute cerebrovascular disease can be formulated according to different ApoE genotypes or alleles, and appropriate lipid-lowering drugs can be selected.

Keywords: acute cerebrovascular disease; ApoE gene polymorphism; blood lipid

* 作者简介: 刘婷婷(1990—), 女, 硕士研究生, 检验医师, 主要从事临床检验诊断方面研究, E-mail: ttliu1990@163.com。

通讯作者: 刘 静(1983—), 女, 硕士研究生, 主管技师, 主要从事临床检验诊断方面研究, E-mail: jingjing8304@163.com。

急性脑血管病是一种起病急骤的脑部血管循环障碍性疾病,按其临床表现及病理改变可以表现为短暂缺血性发作(transient ischemic attack, TIA),脑血管血栓形成或血管栓塞致缺血性脑梗死,脑血管破裂产生脑出血。经研究表明,急性脑血管病的发病率随年龄增加而增加,其发病还与环境、饮食和遗传等因素相关,脂质代谢异常是重要的危险因素。载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因,是负责产生多态性蛋白载脂蛋白 E 的基因,参与脂蛋白的转化和代谢过程,其基因多态性决定血脂水平^[1-3]。ApoE 基因位于 19 号染色体,主要有 3 种表现型 E2, E3 和 E4, 6 种基因型 $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$ 和 $\epsilon 3/\epsilon 4$ ^[4-6]。目前关于 ApoE 基因与脑血管疾病的研究相对较少,本研究通过收集北部战区总医院 12 个月 311 例急性脑血管病患者,采用焦磷酸测序技术检测 ApoE 基因,旨在探讨 ApoE 基因多态性在急性脑血管患者中的临床分布特征,及其与血脂水平的相关性,为早期发现、预防和治疗急性脑血管疾病提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本次研究共收集 2017 年 3 月~2018 年 2 月北部战区总医院就诊并接受 ApoE 基因多态性检测的急性脑血管病患者的 EDTA-K₂ 抗凝静脉血 311 份,采用焦磷酸测序法对 ApoE 基因的多态性位点进行分析。患者年龄在 30~83 岁,男性 207 例(66.6%),女性 104 例(33.4%)。根据年龄将急性脑血管病患者分为三组:青年组(<45 岁)27 例(8.7%)、中年组(45~59 岁)108 例(34.7%)和老年组(≥ 60 岁)176 例(56.6%)。并根据临床诊断将患者分为脑梗死组 196 例(63.0%),脑出血组 92 例(29.6%)和 TIA 组 23 例(7.4%)。纳入标准:符合中国脑血管病防治指南诊断标准,所有急性脑血管病患者均未服用他汀类或其它降脂药物治疗。排除标准:诊断不明确或未区分脑梗死、脑出血和 TIA。本研究经过北部战区总医院伦理委员会批准,所有纳入患者均知情同意。

1.2 仪器与试剂 DNA 提取试剂盒及测序反应通用试剂盒均购自长沙三济生物科技有限公司,焦磷酸测序仪购自德国凯瑞,型号为 PyroMark Q24 Vacuum workstation。全自动生化分析仪购自美国贝克曼库尔特,型号为 AU5800。

1.3 方法

1.3.1 ApoE 基因多态性检测:采集 EDTA-K₂ 抗凝的受检者肘静脉血 2 ml,采用血液基因组 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA。采用测序反应通用

试剂盒将双链 DNA 样本变性成单链 DNA,置于 Qiagen PyroMark Q24 焦磷酸测序仪中检测。

1.3.2 血脂测定:所有检测对象早晨空腹采集静脉血 3 ml, 3 000 r/min 离心 10 min 后取上清于全自动生化分析仪,检测样本三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度。

1.4 统计学分析 采用 SPSS20.0 统计学软件进行统计学分析,计数资料以例数及百分数[n(%)]表示,组间比较采用卡方检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多个样本均数间的比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 急性脑血管病患者 ApoE 基因多态性的分布

见表 1。ApoE 不同基因型在急性脑血管病患者中的分布差异有统计学意义($\chi^2 = 785.95$, $P = 0.000$),其中以 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 野生基因型分布频率最高,占 69.1%,其次为杂合突变型 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 和 $\epsilon 3/\epsilon 4$,分别为 12.9%和 15.1%,纯合突变型 $\epsilon 2/\epsilon 2$ 和 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 较为少见,占 0.3%和 1.0%。ApoE 表现型在急性脑血管病患者中的分布差异也具有统计学意义($\chi^2 = 294.32$, $P = 0.000$),以 E3 居多,占 70.7%,E2 与 E4 在急性脑血管病患者中分布相差不多,分别占 13.2%和 16.1%。

2.2 急性脑血管病患者 ApoE 基因多态性在不同性别中的分布 见表 1。根据性别对纳入的急性脑血管病患者分组。急性脑血管病患者 ApoE 基因型在男女组间的分布差异无统计学意义($\chi^2 = 2.31$, $P = 0.81$)。此外,急性脑血管病患者 ApoE 表现型在男女组间的分布差异无统计学意义($\chi^2 = 0.37$, $P = 0.83$)。可见,急性脑血管病患者 ApoE 基因多态性的分布可能与性别无关。

表 1 急性脑血管病患者 ApoE 基因型及表现型在不同性别中的分布[n(%)]

类别	男性(n=207)	女性(n=104)	χ^2	P
基因型	$\epsilon 2/\epsilon 2$	1(0.5)	2.31	0.81
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	72(69.2)		
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	1(1.0)		
	$\epsilon 2/\epsilon 3$	12(11.5)		
	$\epsilon 2/\epsilon 4$	3(2.9)		
	$\epsilon 3/\epsilon 4$	16(15.4)		
表现型	E2	12(11.5)	0.37	0.83
	E3	75(72.1)		
	E4	17(16.3)		

2.3 急性脑血管病患者 ApoE 基因多态性在不同年龄中的分布 见表 2。根据年龄将急性脑血管

病患者分为三组:青年组(<45岁)、中年组(45~59岁)和老年组(≥ 60 岁)。急性脑血管病患者 ApoE 基因型及表现型在各年龄组间的分布差异

无统计学意义($\chi^2=5.08, P=0.89; \chi^2=3.30, P=0.51$)。急性脑血管病患者 ApoE 基因多态性分布可能与年龄无关。

表2 急性脑血管病患者 ApoE 基因型及表现型在不同年龄中的分布[n(%)]

类 别	青年组(n=27)	中年组(n=108)	老年组(n=176)	χ^2	P
基因型	$\epsilon 2/\epsilon 2$	0(0)	0(0)	5.08	0.89
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	21(77.8)	75(69.4)		
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	0(0)	1(0.9)		
	$\epsilon 2/\epsilon 3$	1(3.7)	13(12.0)		
	$\epsilon 2/\epsilon 4$	1(3.7)	1(0.9)		
	$\epsilon 3/\epsilon 4$	4(14.8)	18(16.7)		
表现型	E2	1(3.7)	13(12.0)	3.30	0.51
	E3	22(81.5)	76(70.4)		
	E4	4(14.8)	19(17.6)		

2.4 急性脑血管病患者 ApoE 基因型及表现型在不同临床诊断中的分布 见表3。在三组患者中的分布特征,急性脑血管病患者 ApoE 基因型及表现型在不同临床诊断中的分布差异无统计学意义

($\chi^2=4.54, P=0.92; \chi^2=0.71, P=0.95$)。急性脑血管病患者 ApoE 基因多态性的分布可能与其临床诊断无关。

表3 急性脑血管病患者 ApoE 基因型及表现型在不同临床诊断中的分布[n(%)]

类 别	脑梗(n=196)	脑出血(n=92)	TIA(n=23)	χ^2	P
基因型	$\epsilon 2/\epsilon 2$	1(0.5)	0(0)	4.54	0.92
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	136(69.4)	64(69.6)		
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	1(0.5)	2(2.2)		
	$\epsilon 2/\epsilon 3$	24(12.2)	13(14.1)		
	$\epsilon 2/\epsilon 4$	4(2.0)	1(1.1)		
	$\epsilon 3/\epsilon 4$	30(15.3)	12(13.0)		
表现型	E2	25(12.8)	13(14.1)	0.71	0.95
	E3	140(71.4)	65(70.7)		
	E4	31(15.8)	14(15.2)		

2.5 不同 ApoE 基因型急性脑血管病患者血脂水平 见表4。不同 ApoE 基因型的急性脑血管病患者在 TC, TG, HDL-C 及 LDL-C 浓度水平上的差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 纯合突变基因型的急性脑血管病患者其 TG, TC 及

LDL-C 浓度水平显著高于其他基因型急性脑血管病患者,而 HDL-C 浓度水平低于其他基因型急性脑血管病患者。 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 基因型可能与血脂浓度水平密切相关。

表4 不同 ApoE 基因型急性脑血管病患者血脂水平的比较(mmol/L)

项 目	基因型						F	P
	$\epsilon 2/\epsilon 2$	$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 2/\epsilon 4$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 4/\epsilon 4$		
TG	1.69	1.47 \pm 1.07	1.52 \pm 0.86	1.01 \pm 0.42	1.75 \pm 1.01	4.42 \pm 0.78	13.08	0.023
TC	3.21	3.98 \pm 1.70	4.08 \pm 1.20	4.04 \pm 0.82	4.39 \pm 1.25	6.89 \pm 1.76	11.94	0.036
HDL-C	0.91	1.48 \pm 0.58	1.17 \pm 0.37	1.34 \pm 0.34	1.07 \pm 0.27	0.99 \pm 0.32	19.6	0.001
LDL-C	1.12	2.16 \pm 0.80	2.45 \pm 0.87	2.41 \pm 0.46	2.56 \pm 0.96	4.99 \pm 0.69	14.85	0.011

2.6 不同 ApoE 表现型急性脑血管病患者血脂水平的比较 见表5。不同 ApoE 表现型的急性脑

血管病患者在 TC, HDL-C 及 LDL-C 浓度水平上的差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$), 而 TG 浓度水平差异无统计学意义($P = 0.114$)。E4 表现型的急性脑血管病患者, 其 TC 及 LDL-C 浓度水平平均高于其他表现型的急性脑血管病患者, 而

HDL-C 浓度水平低于其他表现型。E2 表现型的急性脑血管病患者, 其 TC 及 LDL-C 浓度水平要低于其他表现型的急性脑血管病患者, 而 HDL-C 浓度水平高于其他表现型。

表 5 不同 ApoE 表现型急性脑血管病患者血脂水平的比较 (mmol/L)

项 目	表现型			F	P
	E2	E3	E4		
TG	1.48±1.07	1.51±0.85	1.90±1.18	4.35	0.114
TC	3.96±1.69	4.09±1.19	4.54±1.39	7.18	0.028
HDL-C	1.47±1.58	1.18±0.37	1.07±0.27	15.59	0.000
LDL-C	2.14±0.81	2.45±0.86	2.71±1.11	6.27	0.043

3 讨论 载脂蛋白 E(ApoE) 可以通过多种途径来调节人体的脂质代谢, 并影响我们体内的血脂水平。有研究表明, 当体内脂质代谢异常时或出现动脉粥样硬化时, ApoE 会较早且较显著的出现变化, 并且其灵敏度和特异度优于血脂的常规监测指标 TG 和 TC, 这也是 ApoE 可以作为急性脑血管病早期发现和临床指导用药的重要原因^[6-7]。研究认为, 不同 ApoE 的表达与心脑血管疾病的发生发展密切相关^[6,8-9]。因此, 本研究主要以急性脑血管病患者为研究对象, 通过检测其血清中 ApoE 基因型及表现型分布, 分析与性别、年龄、临床诊断以及血脂的关系, 用以指导急性脑血管病患者选择合适的降脂药物, 为临床急性脑血管病的治疗提供更好的理论指导依据, 同时提高急性脑血管病患者的预后。

我们的结果显示, 急性脑血管病患者基因型及表现型的分布不均匀。在 ApoE 六种基因型中, 以野生基因型 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 分布频率最高, 纯合突变型 $\epsilon 2/\epsilon 2$ 和 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 较为少见。而在 ApoE 三种表现型中, 等位基因的频率顺序为 $E3 > E4 > E2$, 这与国内外一些研究报道基本一致^[10-11]。可见, ApoE 基因在急性脑血管病患者中呈多态性分布^[6,12]。本研究证实了急性脑血管病患者 ApoE 基因型及表现型的分布不存在性别和年龄差异, 同时也不受临床诊断的影响。因此, 可排除性别、年龄和临床诊断因素对 ApoE 基因的影响, 表明 ApoE 基因不受性别、年龄和临床诊断等因素的干扰而存在^[13-14]。

他汀类药物可以有效降低血清中胆固醇和三酰甘油浓度, 增加高密度脂蛋白浓度, 从而减缓急性脑血管病的发生和发展, 是防治脑血管疾病的基础用药^[13-14]。有研究表明, ApoE 基因多态性影响他汀类药物的疗效, 与血清中 TC, TG 水平密切相关^[15]。我们发现, 不同 ApoE 基因型的急性脑血

管病患者, 其血清 TC, TG, HDL-C 及 LDL-C 表达水平存在明显差异。

其中, $\epsilon 4/\epsilon 4$ 纯合突变型急性脑血管病患者, 血清 TG, TC 及 LDL-C 水平显著高于其他基因型急性脑血管病患者, 而 HDL-C 水平低于其他基因型急性脑血管病患者。这可能是由于不同 ApoE 基因型, 其编码的异构体与脂蛋白受体结合的亲和力不同引起的, 从而最终影响急性脑血管病患者的血脂水平^[16-17]。此外, 我们还发现, 不同 ApoE 表现型的急性脑血管病患者, TC 水平由高到低依次为 E4, E3 和 E2, LDL-C 水平由高到低依次为 E4, E3, E2, HDL-C 水平由高到低依次为 E2, E3, E4。可见, ApoE4 与高 TC 和 LDL-C 水平相关, 较高的 TC 和 LDL-C, 可以沉积于脑血管动脉壁, 堵塞脑血管, 从而影响动脉粥样硬化的发生发展, 增加患脑血管病的风险, 同时也可能导致他汀类药物治疗效果相对较差。因此, ApoE4 可以作为脑血管病的遗传危险因素。ApoE2 具有较高水平的 HDL-C, 而血清中 HDL-C 具有抗动脉粥样硬化的作用^[18], 可见, ApoE2 不易患脑梗塞等心脑血管疾病, 他汀类药物治疗的效果较好, 是一种保护因子。以上都提示急性脑血管病患者 ApoE 基因多态性与血脂水平可能存在相关性, 这与孙谦等^[19]的研究相一致。

本次研究仍有不足, 纳入的样本量较少, 而且部分研究对象的血脂数据不能排除饮食影响, 此外本文纳入患者多为沈阳及其周边地区患者, 具有一定的区域局限性。

综上所述, 本次研究结果提示 ApoE 基因多态性会影响急性脑血管病患者的血脂浓度, 对脑血管病的早期发现和预防具有重要意义, 可以作为风险预测因子。同时, 临床上在应用他汀类降脂药物之前, 对急性脑血管病患者的 ApoE 基因型及表现型

进行筛查,有利于了解患者对降脂药物的敏感性,选择适合的降脂药物,合理指导临床用药。

参考文献:

- [1] 刘慧方. ApoE 基因多态性与高脂血症患者血脂代谢的关系[J]. 检验医学, 2018, 33(11): 987-990.
LIU Huifang. Relationship between apolipoprotein E gene polymorphism and blood lipid metabolism in hyperlipidemia patients[J]. Laboratory Medicine, 2018, 33(11): 987-990.
- [2] SOUZA D R, MAKACHIMA L, BIAGIONI R B, et al. Relevance of apolipoprotein E4 for the lipid profile of Brazilian patients with coronary artery disease[J]. Braz J Med Biol Res, 2007, 40(2): 189-197.
- [3] GÜZ G, NURHAN OZDEMIR F, SEZER S, et al. Effect of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid, lipoproteins, and atherosclerosis in hemodialysis patients[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2000, 36(4): 826-836.
- [4] 章丽萍. ApoE 基因在高血压患者后代中的表达情况及其对血脂浓度的影响[J]. 岭南心血管病杂志, 2018, 24(6): 662-665, 696.
ZHANG Liping. Expression of apolipoprotein E gene in offspring of patients with hypertension and its effects on blood concentration of lipid[J]. South China Journal of Cardiovascular Diseases, 2018, 24(6): 662-665, 696.
- [5] HORSBURGH K, MCCARRON M O, WHITE F. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease, acute brain injury and cerebrovascular disease: evidence of common mechanisms and utility of animal models[J]. Neurobiology of Aging, 2000, 21(1): 245-255.
- [6] ANOOP S, MISRA A, MEENA K, et al. Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular & coronary heart diseases[J]. Indian J Med Res, 2010, 132(4): 363-378.
- [7] TAKEDA M, MARTINEZ R, KUDO T, et al. Apolipoprotein E and central nervous system disorders: reviews of clinical findings[J]. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2010, 64(6): 592-607.
- [8] YEN Y C, REBOK G W, GALLO J J, et al. ApoE4 allele is associated with late-life depression: a population-based study[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2007, 15(10): 858-868.
- [9] RIUS-PÉREZ S, TORMOS A M, PÉREZ S, et al. Vascular pathology: cause or effect in Alzheimer disease[J]. Neurologia (English Edition), 2018, 33(2): 112-120.
- [10] KALARIA R N. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease[J]. Neurobiology of Aging, 2000, 21(2): 321-330.
- [11] MARTINS I J, HOME E, FOSTER J K, et al. Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease[J]. Molecular Psychiatry, 2006, 11(8): 721-736.
- [12] 刘淑静, 常欣魁, 陈柯霖, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性与脑梗患者年龄和血脂的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(11): 1595-1598.
LIU Shujing, CHANG Xinkui, CHEN Kelin, et al. A study on the correlation of ApoE gene polymorphism with the age and lipid levels of cerebral infarction[J]. Labeled Immunoassays & Clin Med, 2018, 25(11): 1595-1598.
- [13] 王京伟, 李艳, 乔斌, 等. 华中地区汉族人群 SLCO1B1 与 APOE 基因多态性分析及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(18): 3041-3046.
WANG Jingwei, LI Yan, QIAO Bin, et al. An analysis on the polymorphisms of SLCO1B1 and APOE in central China and its clinical significance[J]. The Journal of Practical Medicine, 2018, 34(18): 3041-3046.
- [14] 李歆, 徐韞健, 罗娥. 华南地区汉族人群 SLCO1B1 和 ApoE 基因多态性分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(6): 773-775.
LI Xin, XU Yunjian, LUO E. Analysis on genetic polymorphism of SLCO1B1 and ApoE among Han population south China area[J]. Lab Med Clin, 2017, 14(6): 773-775.
- [15] AL HARTHI F, HURAI B G B, ZOUMAN A, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and serum lipid profile in Saudi patients with psoriasis[J]. Disease Markers, 2014, 2014: 239645.
- [16] 闫恒瑜, 谢萍, 李燕玲, 等. 甘肃地区 ApoE 与 SLCO1B1 基因多态性及基因型与血脂水平的相关性[J]. 心脏杂志, 2019, 30(1): 46-49.
YAN Hengyu, XIE Ping, LI Yanling, et al. Association of ApoE and SLCO1B1 gene polymorphisms and genotypes with blood lipid levels in Gansu[J]. Chin Heart J, 2019, 30(1): 46-49.
- [17] 王瑾, 陈韬, 刘连, 等. ApoE 和 SLCO1B1 基因多态性与冠心病的相关性[J]. 心脏杂志, 2018, 30(2): 150-153.
WANG Jin, CHEN Tao, LIU Lian, et al. Correlation of ApoE and SLCO1B1 gene polymorphisms with coronary heart disease[J]. Chin Heart J, 2018, 30(2): 150-153.
- [18] CORSETTI J P, GANSEVOORT R T, BAKKER S J, et al. Apolipoprotein E predicts incident cardiovascular disease risk in women but not in men with concurrently high levels of high-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein[J]. Metabolism, 2012, 61(7): 996-1002.
- [19] 孙谦, 周辉, 郭丽娜. 血脂异常人群 ApoE 和 SLCO1B1 基因多态性及相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6): 28-31.
SUN Qian, ZHOU Hui, GUO Lina. Analysis of dyslipidemia correlation and polymorphisms of ApoE and SLCO1B1 gene in dyslipidemia people[J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(6): 28-31.

收稿日期: 2019-03-25

修回日期: 2019-04-10