

脂蛋白相关磷脂酶 A2 基因 I198T 和 V279F 多态性与冠状动脉粥样硬化病变程度的相关性

张梦遥,洪梅,鲁翔*

(南京医科大学第二附属医院心内科,江苏 南京 210011)

[摘要] 目的:探讨脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)基因 I198T、V279F 多态性与冠状动脉粥样硬化病变严重程度和稳定性的相关性。方法:纳入 268 例冠状动脉粥样硬化患者及 113 例冠脉造影完全正常者,应用 DNA 测序仪检测 Lp-PLA2 基因 I198T 和 V279F 多态性,并进行统计学分析。结果:按照 Gensini 积分及冠心病临床分型,所分亚组的 I198T 和 V279F 基因型频率及其等位基因频率与对照组无差异;单支冠脉病变者 IT+TT 基因型和 VF+FF 基因型及其等位基因 F 频率高于对照组,而多支病变者则与对照组无差异。亦未发现 I198T 和 V279F 不同基因型在血脂水平及高血压、糖尿病患者比例上有差别。结论:未能发现 Lp-PLA2 基因 I198T 和 V279F 变异与冠状动脉粥样硬化病变严重程度和稳定性的显著相关性。

[关键词] 脂蛋白相关性磷脂酶 A2;I198T;V279F;冠状动脉粥样硬化;冠心病

[中图分类号] R541.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)03-380-05

doi:10.7655/NYDXBNS20150316

Association of I198T and A379V polymorphisms in lipoprotein-associated phospholipase A2 with extent of coronary atherosclerosis

Zhang Mengyao, Hong Mei, Lu Xiang*

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210011, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate whether I198T and A379V polymorphisms in lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) correlate with severity and stability of coronary atherosclerosis. **Methods:** V279F and A379V polymorphisms in Lp-PLA2 gene of 268 patients with coronary atherosclerosis and 113 controls without coronary atherosclerosis were genotyped by DNA sequencing instrument and analyzed by statistical methods. **Results:** Stratified by Gensini score and clinical types, no significant associations were observed between subgroups and the controls in I198T and V279F genotypes and allele frequencies. As for subgroups stratified by numbers of diseased coronary branches, only subjects with one diseased coronary branches carried higher frequencies of genotype IT+TT, VF+FF and F allele as compared to the controls. No associations were observed between patients with multi-vessel lesions and controls in I198T and V279F. In the further analysis of risk factors, blood fat levels and proportions of diabetes and hypertension patients in subjects carrying IT+TT and VF+VV genotypes showed no difference with II and VV genotypes. **Conclusion:** No associations existed between I198T and V279F polymorphisms in Lp-PLA2 and the severity and stability of coronary atherosclerosis.

[Key words] lipoprotein-associated phospholipase A2; I198T; V279F; coronary arteriosclerosis; coronary heart disease

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(03): 380-384]

冠状动脉粥样硬化性心脏病是冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病,简称为冠心病(coronary heart disease, CHD)。近年来,越来越多的

研究表明,炎症在冠状动脉粥样硬化发生、发展过程中发挥重要作用,并且导致了斑块的不稳定^[1-2]。白介素、细胞黏附分子、肿瘤坏死因子、C 反应蛋白等多种炎症因子都被证实参与了动脉粥样硬化的形成和发展^[3]。脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)是一种重要的炎症相关因子,它属于磷脂酶超家族,由 441 个氨基酸组成,其血浆水平对冠状动脉粥样硬化有预

[基金项目] 江苏省自然科学基金资助项目(BK2009450);江苏省社会发展基金资助项目(BE2011804)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:luxiang66@njmu.edu.cn

测作用^[4]。研究表明 Lp-PLA2 基因多态性是影响其血浆水平及活性的重要遗传因素^[5],而目前国内外对该基因多态性和冠状动脉粥样硬化病变程度的研究结果并不完全一致。因此,本研究利用DNA 测序方法检测 Lp-PLA2 基因 I198T 和 V279F 多态性并对其与冠状动脉粥样硬化病变程度的关系进行了初步探讨。

1 对象和方法

1.1 对象

病例组来自 2011 年 2 月~2013 年 9 月南京医科大学第二附属医院心内科住院患者 268 例,其中男 145 例,女 123 例,平均年龄(66.46 ± 10.06)岁。所有患者均行冠状动脉造影术检查,并且明确存在冠状动脉粥样硬化。其中 CHD 患者均符合 WHO 颁布的缺血性心脏病诊断标准,以冠状动脉造影各主要分支存在 $\geq 50\%$ 狭窄定义为有意义病变,并根据定义分为稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛及心肌梗死组。按照累计分支支数定义为 1 支病变、2 支或 2 支+左主干病变、3 支或 3 支+左主干病变。根据 Gensini 积分系统对每支血管狭窄程度进行定量分析:管腔狭窄直径 $<25\%$ 为 1 分, $25\% \sim 49\%$ 为 2 分, $50\% \sim 74\%$ 为 4 分, $75\% \sim 89\%$ 为 8 分, $90\% \sim 98\%$ 为 16 分, $\geq 99\%$ 为 32 分。将冠脉各分支狭窄得分分别乘以下列不同的系数:左主干为 5 分,左前降支近段为 2.5 分,左回旋支近段为 2.5 分,左前降支中段为 1.5 分,左前降支第二对角支为 0.5 分,左后外侧支为 0.5 分,其余血管为 1 分。各病变支得分总和即为患者的冠脉病变狭窄程度总积分。根据 Gensini 积分将患者分为 0~19 分、20~39 分、 ≥ 40 分 3 个组。对照组则来自住院患者中的 113 例冠状动脉造影示冠状动脉完全正常者,其中男 38 例,女 75 例,平均年龄(58.04 ± 11.12)岁。所有患者均排除肿瘤、血液系统疾病、慢性肝肾功能不全等系统性疾病。

1.2 方法

1.2.1 监测指标

记录患者吸烟史及高血压、糖尿病病史。空腹 12 h 取静脉血 2 ml,用生化分析仪检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)一系列生物化学指标。

1.2.2 外周血白细胞 DNA 的制备

取 EDTA 抗凝的静脉血 200 μ l,使用美国 In-

vitrogen 公司提供的基因组 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA,TE 溶解保存于 -20°C 冰箱中。

1.2.3 I198T 和 V279F 基因型检测

Taq DNA 聚合酶、定制引物均由美国 Invitrogen 公司提供,I198T 引物序列包括上游 5'-CCGGGATT-TGATTCCTGAGA-3'和下游 5'-GAGCATAACTTGCC-AGGTGT-3';V279F 引物序列包括上游 5'-TCCAGTGTGGGTGACTACAAA-3'和下游 5'-TATGGGGGCAA-AAGAATAGC-3'。待测样品 PCR 完毕,用 1.5%的琼脂糖胶鉴定,并使用 3730XL 型 DNA 测序仪进行测序。

1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计分析软件进行数据处理,计量资料(年龄、血脂)以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料(性别、吸烟、高血压、糖尿病、基因型及其等位基因)以构成比表示。病例组与对照组一般临床计量资料的组间比较采用 *t* 检验,计数资料的组间比较采用卡方检验。根据 Gensini 积分、冠脉病变支数及冠心病临床分型分组后的基因型分析采用卡方检验。不同基因型及等位基因的冠状动脉粥样硬化危险因素水平分别用 *t* 检验(计量资料)和卡方检验(计数资料)进行分析。采用非条件 Logistic 回归分析冠心病的危险因素。采用 SHEsis 软件分析 2 组的 Hardy-Weinberg 平衡。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组一般临床资料

病例组患者的平均年龄、男性比例、吸烟史比例、高血压病病史及糖尿病病史比例大于对照组($t = 7.231, P < 0.001$; $\chi^2 = 13.351, P < 0.001$; $\chi^2 = 6.079, P = 0.014$; $\chi^2 = 9.457, P = 0.002$; $\chi^2 = 12.747, P < 0.001$),另外,病例组 HDL-C 水平显著低于对照组($t = -2.500, P = 0.013$)。两组间 TC 水平、TG 水平、LDL-C 水平无统计学差异($P > 0.05$,表 1)。

2.2 Lp-PLA2 基因 I198T 及 V279F 多态性与 Gensini 积分、冠脉病变支数、冠心病临床分型的关系

I198T 和 V279F 两种基因在病例组及对照组的分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$)。与对照组相比,Gensini 积分 0~19 分、20~39 分、 ≥ 40 分 3 组的 I198T 和 V279F 基因型频率及其等位基因频率没有统计学差异($P > 0.05$);按冠状动脉病变支数分组,仅有 1 支病变的患者其 IT+TT 基因型频率、VF+FF 基因型及其等位基因 F 频率显著高于对照组($\chi^2 = 4.319, P = 0.038$; $\chi^2 = 7.125, P = 0.008$; $\chi^2 = 7.525, P = 0.006$),等位基因 T 频率与对照组无

表1 病例组和对照组的一般临床资料

Table 1 Selected clinical characteristics between cases and controls

危险因素	病例组(n = 268)	对照组(n = 113)	P值
年龄(岁)	66.46 ± 10.06	58.04 ± 11.12	<0.001
男性[n(%)]	145(54.10)	38(33.63)	<0.001
TC(mmol/L)	4.57 ± 1.15	4.61 ± 0.90	0.755
TG(mmol/L)	1.53 ± 1.06	1.42 ± 0.70	0.325
HDL-C(mmol/L)	1.12 ± 0.29	1.21 ± 0.29	0.013
LDL-C(mmol/L)	2.61 ± 0.93	2.64 ± 0.74	0.729
吸烟[n(%)]	60(22.39)	13(11.50)	0.014
高血压[n(%)]	197(73.51)	65(57.52)	0.002
糖尿病[n(%)]	70(26.12)	11(9.73)	<0.001

表2 I198T及V279F基因多态性与Gensini评分、冠脉病变支数及冠心病临床分型的关系

Table 2 Associations in I198T and V279F polymorphisms with Gensini score, diseased coronary branches and CHD clinical types [n(%)]

基因多态性	对照组(n=113)	Gensini 积分(n=268)			病变支数(n=268)			冠心病临床分型(n=241)		
		0~19分(n=82)	20~39分(n=67)	≥40分(n=119)	1支(n=98)	2支或2支+左主干(n=82)	3支或3支+左主干(n=88)	稳定性心绞痛(n=66)	不稳定性心绞痛(n=113)	心肌梗死(n=62)
I198T										
基因型										
II	97(85.84)	67(81.71)	53(79.10)	94(78.99)	73(74.49)	68(82.93)	73(82.95)	54(81.82)	96(84.96)	46(74.19)
IT+TT	16(14.16)	15(18.29)	14(20.90)	25(21.01)	25(25.51)	14(17.07)	15(17.05)	12(18.18)	17(15.04)	16(25.81)
χ ² 值		0.607	1.374	1.869	4.319	0.310	0.316	0.511	0.035	3.635
P值		0.436	0.241	0.172	0.038	0.578	0.574	0.475	0.851	0.057
等位基因										
I	206(91.15)	148(90.24)	120(89.55)	213(89.50)	170(86.73)	150(91.46)	161(91.48)	120(90.91)	208(92.04)	108(87.10)
T	20(8.85)	16(9.76)	14(10.45)	25(10.50)	26(13.27)	14(8.54)	15(8.52)	12(9.09)	18(7.96)	16(12.90)
χ ² 值		0.093	0.251	0.362	2.107	0.012	0.013	0.006	0.115	1.426
P值		0.760	0.616	0.547	0.147	0.914	0.908	0.938	0.735	0.232
V279F										
等位基因										
VV	105(92.92)	71(86.59)	60(89.55)	103(86.55)	79(80.61)	75(91.46)	80(90.91)	60(90.91)	102(90.27)	53(85.48)
VF+FF	8(7.08)	11(13.41)	7(10.45)	16(13.45)	19(19.39)	7(8.54)	8(9.09)	6(9.09)	11(9.73)	9(14.52)
χ ² 值		2.168	0.625	2.532	7.125	0.142	0.273	0.234	0.517	2.524
P值		0.141	0.429	0.112	0.008	0.706	0.601	0.629	0.472	0.112
等位基因										
V	218(96.46)	152(92.68)	127(94.78)	222(93.28)	176(89.80)	157(95.73)	168(95.45)	126(95.45)	214(94.69)	115(92.74)
F	8(3.54)	12(7.32)	7(5.22)	16(6.72)	20(10.20)	7(4.27)	8(4.55)	6(4.55)	12(5.31)	9(7.26)
χ ² 值		2.787	0.597	2.394	7.525	0.136	0.262	0.224	0.837	2.395
P值		0.095	0.440	0.122	0.006	0.712	0.609	0.636	0.360	0.122

因型的人群 TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 水平与其野生型 II 及 VV 基因型携带者差异无统计学意义(P > 0.05); I198T 及 V279F 不同基因型的高血压及糖尿病患病比例亦无统计学差异(P > 0.05, 表 3)。

2.4 冠状动脉粥样硬化相关危险因素 Logistic 回归分析

经调整年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病、TC、

差别(P > 0.05), 而 2 支或 2 支+左主干组、3 支或 3 支+左主干组与对照组之间各基因型频率则无统计学差异(P > 0.05, 表 2)。对病例组中的冠心病患者进行分析, 亦未发现稳定性心绞痛组、不稳定性心绞痛组及心肌梗死组的 IT+TT 和 VF+FF 基因型频率及等位基因频率与对照组有显著差异(P > 0.05); 各组间比较亦无统计学差异(表 2)。

2.3 Lp-PLA2 基因 I198T 及 V279F 多态性与冠状动脉粥样硬化危险因素的关系

进一步对冠状动脉粥样硬化相关危险因素与 Lp-PLA2 基因多态性的关系进行了分析。结果发现携带 I198T 的 IT+TT 基因型及 V279F 的 VF+FF 基

TG、HDL-C、LDL-C 等冠状动脉粥样硬化危险因素后, 仍未能发现 I198T 和 V279F 变异与冠状动脉粥样硬化病变相关 (P = 0.897, OR = 0.940, 95%CI: 0.368~2.399; P = 0.278, OR = 1.977, 95%CI: 0.577~6.774)。

3 讨论

Lp-PLA2 是一种新型的炎症标志物, 由

表 3 I198T 及 V279F 基因多态性与冠状动脉粥样硬化危险因素的关系

Table 3 Associations in I198T and V279F polymorphisms with coronary atherosclerosis risk factors

指标	I198T			V279F		
	II	IT+TT	P 值	VV	VF + FF	P 值
TC(mmol/L)	4.63 ± 1.10	4.37 ± 0.93	0.072	4.60 ± 1.10	4.44 ± 0.91	0.385
TG(mmol/L)	1.49 ± 0.88	1.54 ± 1.28	0.680	1.47 ± 0.86	1.71 ± 1.58	0.136
HDL-C(mmol/L)	1.16 ± 0.30	1.12 ± 0.22	0.283	1.15 ± 0.30	1.13 ± 0.22	0.629
LDL-C(mmol/L)	2.65 ± 0.91	2.50 ± 0.73	0.198	2.63 ± 0.90	2.51 ± 0.69	0.389
高血压[n(%)]	215(69.13)	47(67.14)	0.746	234(69.03)	28(66.67)	0.756
糖尿病[n(%)]	64(20.58)	17(24.29)	0.493	73(21.53)	8(19.05)	0.710

PLA2G7 编码。由于该酶能够水解血小板活化因子并使之失去活性,故又名血小板活化因子乙酰水解酶(PAF-AH),由 PLA2G7 编码。Lp-PLA2 主要由成熟的巨噬细胞和淋巴细胞合成和分泌,并受炎性介质的调控。血浆中 80%的 Lp-PLA2 结合于 LDL-C,余下的结合于 HDL-C 和 VLDL^[6]。关于 Lp-PLA2 促炎和抗炎作用的研究结论不一。早期,一些动物模型研究显示降低 Lp-PLA2 水平可以抑制炎症并减轻动脉粥样硬化程度;而其基因突变则增加了心血管事件的发生^[4]。后来,越来越多临床和基础研究证实了该酶的促炎作用大于抗炎作用^[7-9]。Lp-PLA2 可以水解磷脂产生溶血磷脂酰胆碱和氧化游离脂肪酸,而后两者均在促炎和促动脉粥样硬化过程中起着重要作用^[10]。这两种产物可以招募白细胞,上调炎症细胞因子,增强氧化反应,提高基质金属蛋白酶的表达,最终扩大脂质坏死中心,使纤维帽变薄^[4]。近年来,针对 Lp-PLA2 这一促炎作用进行研究的治疗药物 Lp-PLA 抑制剂 darapladib,可以通过使该酶的数量和质量下降,从而减少坏死的脂质中心面积及巨噬细胞和泡沫细胞数,使斑块趋于稳定,有望用于动脉粥样硬化治疗^[4,11-12]。但最新报道,该药物的Ⅲ期临床试验显示其未能显著改善主要观察终点的结局^[13]。

近年来关于 Lp-PLA2 基因多态性与冠状动脉粥样硬化的研究很多,结论不一。Yomada 等^[14]首先报道了 V279F 的变异使该位点上缬氨酸变为苯丙氨酸,从而降低了 Lp-PLA2 的活性,可能增加动脉粥样硬化风险;一个针对北京人口动脉粥样硬化的调查研究了 7 个 PLA2G7 位点,其中 I198T 和 V279F 虽可降低 Lp-PLA2 活性,但与 CHD 风险却无显著相关性^[15];Sutton 等^[16]研究也未能发现 I198T 与心血管疾病有显著关联;Zheng 等^[17]研究了汉族人群中伴随血液黏滞综合征(blood stasis syndrome, BSS)的 CHD 患者与 Lp-PLA2 基因多态性的关系,并发现了 I198T 变异可使伴随 BSS 的 CHD 患病风险增加,而与不伴随 BSS 的 CHD 患病风险无关,同

时亦未发现 V279F 与冠心病发病风险存在相关性;而 Jang 等^[18]则认为 V279F 变异在南韩男性 CHD 患病过程中起保护作用;一项 Meta 分析显示, V279F 变异可能与 CHD 发病有关^[3];Wang 等^[19]进行了 Meta 分析,则未发现 V279F 能增加 CHD 风险。造成这些差异的可能原因包括人种差异、入组标准不同、统计方法不同、环境因素不同等。可见, Lp-PLA2 基因多态性与冠脉病变及其严重程度和稳定性的关系尚不明确。

本研究发现, Gensini 积分 0~19 分、20~39 分及 ≥40 分 3 组和稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛及心肌梗死 3 组的 I198T 和 V279F 基因型频率及其等位基因频率与对照组无显著差异,与对照组相比,冠脉病变支数为 1 支的患者 IT+TT 和 VF+FF 基因型频率及其等位基因频率高于对照组,而多支冠脉病变组则与对照组无显著差异,亦无明显的递增关系。造成上述结果的可能原因为:①多数患者在入院时已经过一定时间他汀类、抗血小板聚集等药物的正规治疗,其冠脉病变程度已有所缓解;②计算 Gensini 积分时仅对本次造影异常的冠脉计算 Gensini 积分,而部分患者既往曾行支架植入术,支架植入前血管病变情况不详;③由于本研究的对象均为本院住院患者,入组时不同患者病程长短不同,而每个患者随着病程延长,冠脉病变情况可随之加重,因此降低了可比性;④样本数目不够大,且入组时年龄、性别等因素未予完全均衡。因此需要扩大样本量、严格控制混杂因素,以进一步研究。

总之,本研究未能发现中国南方人群 Lp-PLA2 基因 I198T 和 V279F 基因变异与冠状动脉粥样硬化病变严重程度及稳定性的显著相关性。为了进一步明确 Lp-PLA2 与冠状动脉粥样硬化的关系及其作用机制,仍需要进行更深入的研究。

[参考文献]

- [1] Berman JP, Farkouh ME, Rosenson RS. Emerging anti-inflammatory drugs for atherosclerosis[J]. Expert Opin E-

- merg Drugs, 2013, 18(2):193-205
- [2] 杨玉娇,刘正霞,吴玉呈,等. 冠心病患者血清细胞因子水平及临床意义[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2014, 34(6):755-760
- [3] Zheng GH, Chen HY, Xiong SQ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 gene V279F polymorphisms and coronary heart disease: a meta-analysis[J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(6):4089-4099
- [4] Cai A, Zheng D, Qiu R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2(Lp-PLA(2)) a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment[J]. Dis Markers, 2013, 34(5):323-331
- [5] Ninio E, Tregouet D, Carrier JL, et al. Platelet-activating factor-acetylhydrolase and PAF-receptor gene haplotypes in relation to future cardiovascular event in patients with coronary artery disease [J]. Hum Mol Genet, 2004, 13(13):1341-1351
- [6] Xu L, Zhou J, Huang S, et al. An association study between genetic polymorphisms related to lipoprotein-associated phospholipase A(2) and coronary heart disease[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(3):742-750
- [7] Li L, Qi L, Lv N, et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 gene polymorphism and coronary artery disease in the Chinese Han population [J]. Ann Hum Genet, 2011, 75(5):605-611
- [8] Liu J, Wang W, Qi Y, et al. Association between the lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and the progression of subclinical atherosclerosis [J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21(6):532-542
- [9] Jabor B, Choi H, Ruel I, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2)(Lp-PLA(2)) in acute coronary syndrome: relationship with low-density lipoprotein cholesterol [J]. Can J Cardiol, 2013, 29(12):1679-1686
- [10] Charniot JC, Khani-Bittar R, Albertini JP, et al. Interpretation of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels is influenced by cardiac disease, comorbidities, extension of atherosclerosis and treatments [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(1):132-138
- [11] Daida H, Iwase T, Yagi S, et al. Effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in Japanese dyslipidemic patients, with exploratory analysis of a PLA2G7 gene polymorphism of Val279Phe [J]. Circ J, 2013, 77(6):1518-1525
- [12] Investigators S, White HD, Held C, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease [J]. N Engl J Med, 2014, 370(18):L1702-1711
- [13] Mullard A. GSK's darapladib failures dim hopes for anti-inflammatory heart drugs [J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(7):481-482
- [14] Yamada Y, Yoshida H, Ichihara S, et al. Correlations between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) activity and PAF-AH genotype, age, and atherosclerosis in a Japanese population [J]. Atherosclerosis, 2000, 150(1):209-216
- [15] Hou L, Chen S, Yu H, et al. Associations of PLA2G7 gene polymorphisms with plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and coronary heart disease in a Chinese Han population: the Beijing atherosclerosis study [J]. Hum Genet, 2009, 125(1):11-20
- [16] Sutton BS, Crosslin DR, Shah SH, et al. Comprehensive genetic analysis of the platelet activating factor acetylhydrolase (PLA2G7) gene and cardiovascular disease in case-control and family datasets [J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(9):1318-1328
- [17] Zheng GH, Xiong SQ, Chen HY, et al. Associations of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) gene polymorphisms with circulating PAF-AH levels and risk of coronary heart disease or blood stasis syndrome in the Chinese Han population [J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(11):7141-7151
- [18] Jang Y, Waterworth D, Lee JE, et al. Carriage of the V279F null allele within the gene encoding Lp-PLA(2) is protective from coronary artery disease in South Korean males [J]. PLoS One, 2011, 6(4):e18208
- [19] Wang Q, Hao Y, Mo X, et al. PLA2G7 gene polymorphisms and coronary heart disease risk: a meta-analysis [J]. Thromb Res, 2010, 126(6):498-503

[收稿日期] 2014-08-11