

ApoE 基因多态性与糖脂代谢及动脉硬化关联性分析*

徐阳¹ 韩拓² 刘莉君³ 李盈² 张岩² 姬婧¹ 张鹏倩¹ 王聪霞²

[摘要] 目的:探究冠心病(coronary heart disease,CHD)患者中载脂蛋白 E(ApoE)基因多态性与血脂及动脉硬化严重程度之间关联性。方法:回顾性收集 2021 年 9 月至 2022 年 8 月收治的 245 例 CHD 患者,根据 ApoE 基因型分组:ApoE2(32 例)、ApoE3(171 例)及 ApoE4(42 例)组,比较各组间血脂、血糖、颈动脉内中膜厚度(carotid artery intima-media thickness,cIMT)、冠脉 Gensini 评分以及甘油三酯葡萄糖乘积指数(triglyceride-glucose index,TyG)、致动脉粥样硬化指数(atherogenic index of plasma,AIP)的差异。结果:245 例 CHD 患者中 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 基因型最常见(69.0%), $\epsilon 3$ 等位基因频率最高(82.4%),其次为 $\epsilon 4$ (9.6%)和 $\epsilon 2$ (8.0%)。CHD 患者均已接受他汀降脂治疗,而烟酸类与贝特类药物使用较少。与 ApoE3 组比较,E2 组患者血浆总胆固醇(cholesterol,TC)、脂蛋白 a[Lipoprotein a,Lp(a)]及高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)水平降低,但差异无统计学意义($P>0.05$);E4 组低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)降低,甘油三酯(triglycerides,TG)则升高(均 $P<0.05$)。ApoE4 组 CHD 患者的 cIMT 显著高于 E3 组,TyG 与血浆促动脉硬化指数(atherogenic index of plasma,AIP)显著增加($P<0.05$);E2 组患者 AIP 指数增加,cIMT 与 TyG 指数与 E3 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组间冠脉 Gensini 评分、颈动脉斑块比例及冠脉病变支数分布基本类似($P>0.05$)。结论:ApoE2 和 E4 基因型的 CHD 患者接受他汀治疗能有效改善血脂异常情况,但仍存在较高的动脉硬化与胰岛素抵抗风险。

[关键词] 动脉粥样硬化;载脂蛋白 E;基因多态性;血脂异常;胰岛素抵抗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.06.002

[中图分类号] R446.1 **[文献标志码]** A

Association analysis of ApoE gene polymorphism with glucolipid metabolism and arteriosclerosis

XU Yang¹ HAN Tuo² LIU Lijun³ LI Ying² ZHANG Yan²
JI Jing¹ ZHANG Pengqian¹ WANG Congxia²

(¹Department of Laboratory Medicine, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710004, China; ²Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University; ³Department of Oncology, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University) Corresponding author: HAN Tuo, E-mail: hantuo0228@163.com

Abstract Objective: To explore the association between apolipoprotein E(ApoE) gene polymorphism and blood lipids and severity of arteriosclerosis in the patients with coronary heart disease(CHD). **Methods:** A total of 245 patients with CHD admitted from September 2021 to August 2022 were retrospectively selected and divided into three groups according to ApoE genotype. The differences in blood lipids and glucose, carotid intima-media thickness(cIMT), coronary Gensini score, triglyceride-glucose index(TyG) and atherogenic index of plasma(AIP) were compared between groups. **Results:** Among 245 CHD patients, the genotype $\epsilon 3/\epsilon 3$ was the most common (69.0%), and allele $\epsilon 3$ had the highest frequency(82.4%), followed by $\epsilon 4$ (9.6%) and $\epsilon 2$ (8.0%). All CHD patients had given statins for lipid-lowering therapy, while niacin and fibrates were less commonly used. Compared to ApoE3 group, the plasma levels of TC, Lp(a) and HDL-C in E2 group were decreased with no significance ($P>0.05$), while LDL-C significantly decreased and TG increased in E4 group($P<0.05$). The cIMT of CHD patients in ApoE4 group was significantly higher than that in E3 group, and the TyG and AIP index were both significantly increased($P<0.05$). AIP index increased in E2 group, while cIMT and TyG index were similar with those of E3 group($P>0.05$). The Gensini score, the proportion of carotid plaque and the number of coronary artery lesions were similar among the three groups(all $P>0.05$). **Conclusion:** In CHD patients with ApoE2 and E4

*基金项目:国家自然科学基金青年项目(No:82100359)

¹西安交通大学第二附属医院检验科(西安,710004)

²西安交通大学第二附属医院心血管内科

³西安交通大学第二附属医院肿瘤科

通信作者:韩拓,E-mail:hantuo0228@163.com

genotypes, statins could effectively ameliorate dyslipidemia, but still left a higher residual risk of atherosclerosis and insulin resistance.

Key words atherosclerosis; apolipoprotein E; gene polymorphism; dyslipidemia; insulin resistance

动脉粥样硬化是冠心病(coronary heart disease, CHD)发生与进展的重要致病机制, 糖脂代谢异常则在其中发挥着重要作用^[1]。他汀治疗能够显著降低低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平、减少心血管疾病风险与不良结局, 然而相当多患者仍存在较高的心血管残余风险^[2]。这可能与甘油三酯(triglycerides, TG)/脂蛋白 a[Lipoprotein a, Lp(a)]升高、慢性低度炎症以及个体遗传易感性有关^[3]。载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)主要经肝脏合成分泌, 参与富含 TG 脂蛋白的结合及其肝脏转运、摄取与清除^[4]。人群中 ApoE 基因普遍存在多态性位点的变异, 其蛋白序列中第 112(rs7412)或 158 位点(rs429358)的氨基酸突变, 可导致该个体由野生型 $\epsilon 3/\epsilon 3$ (ApoE3) 分别转变为 $\epsilon 2$ (ApoE2) 或 $\epsilon 4$ (ApoE4) 等位基因携带者^[5]。研究表明, 不同等位基因携带者血脂水平存在显著差异, ApoE2 患者血浆总胆固醇(cholesterol, TC)与 LDL-C 水平降低, TG 则升高^[6]。ApoE4 患者中血浆 TC 与 LDL-C 升高, 心血管疾病风险增加^[7]。此外, 不同基因型还会影响他汀类药物降脂效果, ApoE2 患者接受他汀治疗后 TG、TC 以及 LDL-C 降幅更为显著, ApoE4 则被认为对于多数他汀治疗效果欠佳^[8]。然而, 目前 ApoE 基因多态性在 CHD 患者的临床治疗中仍未受到足够重视, 其与动脉硬化严重程度之间相关性国内更是鲜有报道。本研究旨在探究 CHD 患者 ApoE 基因型与等位基因分布频率, 探究 ApoE 基因多态性与糖脂代谢及动脉粥样硬化之间的关联性, 为 CHD 患者降脂治疗与临床决策提供更多参考依据。

1 资料与方法

1.1 对象

回顾性纳入 2021 年 9 月至 2022 年 8 月我院心血管内科收治的 CHD 患者 245 例, 其中男 181 例(73.9%), 女 64 例(26.1%); 平均年龄(62.7±11.0)岁; 根据 ApoE 基因型分为 ApoE2($\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$)、ApoE3($\epsilon 2/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 3$)、ApoE4($\epsilon 4/\epsilon 4$ 和 $\epsilon 3/\epsilon 4$) 3 种基因亚型。其中 98 例(40.0%)患者有吸烟史, 53 例(21.6%)有饮酒史, 29 例(11.8%)患者存在 CHD 家族史, 145 例(59.2%)患者合并高血压, 55 例患者(22.4%)合并有糖尿病。纳入标准: ①出院主诊断为冠状动脉性心脏病/冠状动脉粥样硬化性心脏病/冠状动脉粥样硬化; ②入院期间完成经皮冠脉血管造影检查; ③具有 ApoE 基因多态性检测结果; ④具有颈动脉血管超声检查结

果。排除标准: ①急性冠脉综合征; ②既往接受经皮冠脉内支架植入、血管成型术或药物球囊治疗患者; ③罹患严重感染性疾病; ④恶性肿瘤病史; ⑤妊娠期或哺乳期妇女; ⑥合并自身免疫性疾病; ⑦临床资料不完整者。

1.2 临床资料

基于电子病历系统回顾性收集患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、CHD 家族史及糖尿病、高血压病史。根据住院期间长期医嘱收集患者降脂药物使用情况。

1.3 基因多态性检测

采用珠海赛乐奇生物技术公司生产的 ApoE 基因型检测试剂盒(基因芯片法)进行检测。非肝素抗凝管采集患者清晨空腹静脉全血 1 mL, 按照说明书推荐的 DNA 提取试剂盒提取患者基因组 DNA, PCR 仪(Hema 9600)扩增特定目的基因片段, 通过与芯片上特异性核酸位点杂交使信号放大至肉眼判读水平, 并结合基因芯片摄像仪(Sino-chips-PGA), 检测 ApoE 基因第 112 位点和 158 位点的突变情况。

1.4 血浆生化指标

患者入院次日清晨空腹采集静脉血 2 mL, 1 500 r/min 离心取上清, 采用全自动生化检测仪(贝克曼公司, 型号 AU5800)检测患者血脂 TC、TG、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、Lp(a), 以及空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、血尿酸(serum uric acid, SUA)与同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平, 进行组间比较。

1.5 TyG 与 AIP 指数

甘油三酯葡萄糖乘积(triglyceride-glucose index, TyG)指数用于反映机体胰岛素抵抗程度, 计算公式为 $\ln[\text{TG}(\text{mg/dL}) \times \text{FPG}(\text{mg/dL})/2]$ ^[9]。血浆致动脉粥样硬化指数(atherogenic index of plasma, AIP)用于评估动脉硬化的易感性, 计算公式为 $\log(\text{TG}/\text{HDL-C} \times 100)$, 单位为 mmol/L^[10]。

1.6 统计学处理

使用 SPSS 26.0 与 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计分析与绘图, 计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis 非参数检验, 采用 Bonferroni 法进行多重比较; 计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ApoE 基因型与等位基因分布频率

245 例 CHD 患者中以野生型 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 最为常见, 等位基因 $\epsilon 3$ 频率最高 (82.4%), $\epsilon 4$ 次之 (9.6%), $\epsilon 2$ 最低 (8.0%), 与肖懿慧等^[11]调查结果基本相同, 见表 1。

2.2 ApoE 基因多态性与糖脂代谢

本研究中 245 例 CHD 患者均已接受以他汀为基础的降脂治疗, 其中 132 例 (53.9%) 患者使用阿托伐他汀, 余 113 例 (46.1%) 患者接受瑞舒伐他汀治疗。另有 11 例 (4.5%) 和 6 例 (2.4%) 患者分别使用依折麦布与烟酸类 (阿西莫司) 进行联合降脂

治疗。无一例患者使用贝特类降脂药。

3 组间比较显示, 血浆 TG 与 LDL-C 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 ApoE3 组, ApoE2 组患者 ($\epsilon 2/\epsilon 2$ 和 $\epsilon 2/\epsilon 3$) 比较, 血浆 TC、Lp(a) 及 HDL-C 水平有所降低, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。而 ApoE4 患者 ($\epsilon 3/\epsilon 4$ 和 $\epsilon 4/\epsilon 4$) 患者, 与 E3 组比较血浆 LDL-C 降低, 但 TG 显著升高 ($P < 0.05$)。3 组患者空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、血尿酸 (serum uric acid, SUA) 及血清同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 水平两两比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 1 CHD 患者中 ApoE 基因型与等位基因分布频率比较

组别	$\epsilon 2/\epsilon 2$	$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 2/\epsilon 4$	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 4/\epsilon 4$	$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$
频数/例	5	27	2	169	39	3	—	—	—
比例/%	2.0	11.0	0.8	69.0	15.9	1.2	8.0	82.4	9.6
肖懿慧/% ^[11]	0.7	11.7	1.2	70.3	15.3	0.8	7.1	83.8	9.1

表 2 组间血脂、血糖水平比较

项目				$\bar{X} \pm S$	
	ApoE2 (n=32)	ApoE3 (n=171)	ApoE4 (n=42)	H	P
TC/(mmol/L)	3.36 ± 0.98	3.80 ± 1.09	3.65 ± 0.90	4.868	0.088
TG/(mmol/L)	1.80 ± 1.68	1.43 ± 0.82	2.02 ± 1.47 ¹⁾	7.391	0.025
LDL-C/(mmol/L)	1.17 ± 0.31	1.32 ± 0.58	1.06 ± 0.32 ¹⁾	11.510	0.003
HDL-C/(mmol/L)	1.63 ± 0.62	2.03 ± 0.88	1.98 ± 0.79	4.972	0.083
Lp(a)/(mg/dL)	15.80 ± 20.30	24.00 ± 28.40	22.50 ± 28.10	5.423	0.066
FBG/(mmol/L)	5.47 ± 1.46	5.84 ± 1.99	2.99 ± 2.27	0.624	0.732
HbA1c/%	6.21 ± 0.90	6.28 ± 1.20	6.17 ± 1.27	1.200	0.549
SUA/(μ mol/L)	338.70 ± 60.20	327.00 ± 88.40	331.30 ± 97.10	0.532	0.766
Hcy/(μ mol/L)	16.45 ± 8.42	21.85 ± 19.47	21.05 ± 17.46	2.632	0.268

与 ApoE3 组比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 ApoE 基因型与动脉粥样硬化

组间比较结果显示, ApoE2 组 CHD 患者颈动脉内中膜厚度 (carotid artery intima-media thickness, cIMT) 高于 ApoE3 组 [(0.91 ± 0.18) mm vs (0.85 ± 0.16) mm], 但差异无统计学意义 ($P = 0.051$); ApoE4 组患者 cIMT 显著高于 ApoE3 组 [(0.90 ± 0.16) mm vs (0.85 ± 0.16) mm], 差异有统计学意义 ($P = 0.034$)。3 组患者冠脉狭窄 Gensini 评分基本接近, 两两比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 1。

此外, ApoE2、E3 与 E4 组患者颈动脉斑块比例分别为 78.1%、81.7% 与 90.9%, 似有增加趋势, 但差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.684, P = 0.261$)。冠脉病变支数在 3 组间分布也基本类似, 组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.505, P = 0.973$), 见表 3。

2.4 ApoE 基因型与胰岛素抵抗

ApoE3 组与 ApoE4 组患者比较 TyG 指数升

高 (8.93 ± 0.72 vs 8.63 ± 0.63), AIP 指数明显增加 (1.95 ± 0.32 vs 1.83 ± 0.23), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ApoE3 组与 ApoE2 组患者比较 TyG 指数 (8.73 ± 0.74 vs 8.63 ± 0.63, $P > 0.05$)、AIP 指数增加 (1.98 ± 0.25 vs 1.83 ± 0.23), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 2。

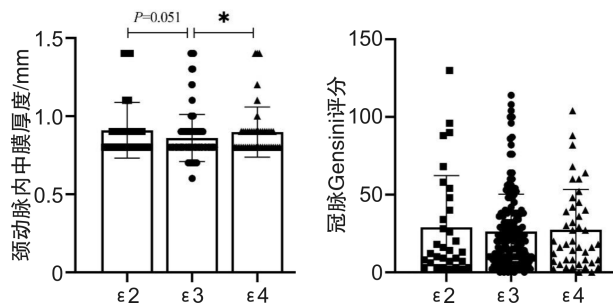


图 1 组间 cIMT 与冠脉 Gensini 评分比较

表 3 组间颈部斑块与冠脉病变支数比较

例(%)

项目	ApoE2(n=32)	ApoE3(n=171)	ApoE4(n=42)	χ^2	P
颈动脉斑块	25(78.1)	138(80.7)	40(95.2)	2.684	0.261
冠脉病变支数				0.505	0.973
单支	9(28.1)	42(24.9)	11(25.0)		
双支	15(46.9)	78(46.2)	18(40.9)		
三支	8(25.0)	44(26.0)	13(29.5)		

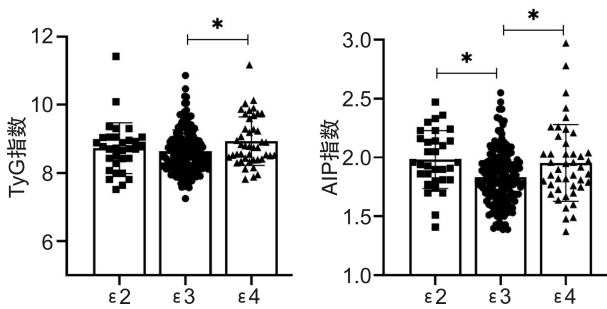


图 2 ApoE 组间 TyG 与 AIP 指数比较

3 讨论

动脉粥样硬化是心血管疾病的重要危险因素,与糖脂代谢异常密切相关^[1]。以他汀类药物为基础的降 LDL-C 治疗能够有效降低心血管疾病风险、延缓动脉粥样硬化进展^[2]。然而,相当多患者仍存在较高的心血管残余风险,包括 TG 及 Lp(a) 升高、慢性低度炎症持续存在与遗传易感性等^[4]。ApoE4 被发现与心血管疾病风险增加相关,并且是目前已知的阿尔兹海默症的最强遗传致病因素^[7]。这可能与 ApoE4 患者血浆中 TC、LDL-C 水平显著升高有关^[9]。而 ApoE2 纯合子通常血浆 TC 与 LDL-C 水平降低,但 TG 明显升高,容易发生 III 型家族性高脂蛋白血症^[7]。本研究则发现与野生型 ApoE3 组比较,ApoE2 组 CHD 患者血浆 TC、Lp(a) 及 HDL-C 有所降低,ApoE4 组患者 TG 水平升高,而 LDL-C 却有所降低,查阅患者他汀类药物使用情况后,推测这可能与 ApoE4 组患者由于基础血脂谱值偏高,所以他汀类药物使用剂量偏高有关。

ApoE 基因多态性与脂蛋白及血脂代谢关系密切。研究表明,CHD 患者和健康人群中 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 与 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 基因型个体血浆 TC、LDL-C 水平显著高于其他基因型^[12]。而等位基因 $\epsilon 2$ 则与胆固醇水平较低相关,血浆 TC 正常范围内的患者中 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 和 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 基因型频率明显高于胆固醇异常患者^[13]。国内学者研究发现,对照组中 $\epsilon 2$ 携带者 TC、LDL-C 与 TG 水平最低,但在 CHD 患者中并未发现不同等位基因组间血脂水平存在显著差异^[14]。等位基因 $\epsilon 2$ 通常与血浆 TG 水平升高相关。 $\epsilon 2/3$ 基因型的白种人女性 CHD 患者中 TG 水平显著高于

$\epsilon 3/3$ 基因型^[15]。而在陕西地区汉族 CHD 患者中, $\epsilon 2$ 和 $\epsilon 4$ 携带者血浆 TG 水平较野生型 $\epsilon 3$ 均明显升高^[11]。ApoE 基因多态性与血脂之间可能存在复杂调控关系,并且受到包括种族、年龄等多重混杂因素影响。此外,本研究 245 例 CHD 患者均已接受他汀降脂治疗,这提示他汀可能改善甚至逆转 $\epsilon 2$ 和 $\epsilon 4$ 对血脂水平的不利影响,引起 ApoE2 与 E4 组患者 TC、LDL-C 降低。而 ApoE4 组患者血浆 TG 升高,则可能也与贝特类药物(主要降 TG) 使用不足有关,这也就给予临床提示,对于 ApoE4 组患者在使用他汀类药物进行治疗时,必要时可用贝特类药物进行联合降脂治疗。

研究表明,CHD 患者中 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 基因型频率与 $\epsilon 4$ 等位基因频率显著高于对照组^[16]。Meta 分析结果表明, $\epsilon 4$ 等位基因携带者的 CHD 风险显著增加,较 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 基因型增加 96% ($OR = 1.96, 95\% CI 1.70 \sim 2.24$)^[17]。然而,许多研究校正血脂水平后,ApoE4 与 CHD 发病风险之间显著性消失^[15,21]。ApoE4 还被报道与冠脉狭窄病变严重程度相关^[16]。冠脉中重度狭窄患者中 $\epsilon 4$ 携带者比例显著高于冠脉正常或轻度狭窄组 (31.3% vs 19.2%),调整后的 OR 值为 2.40 ($95\% CI 1.47 \sim 3.93$)。此外, $\epsilon 4$ 等位基因还与冠脉病变支数增加相关^[18],这可能与其血浆 LDL-C、Hcy 及 ApoE 水平升高有关。本研究发现,ApoE4 组 CHD 患者 cIMT 显著高于 ApoE3 组,而 ApoE2 与 ApoE3 比较并无明显差异。3 组间冠脉 Gensini 评分接近,颈动脉斑块比例与冠脉病变支数分布基本类似。这提示对于 ApoE4 组患者颈动脉粥样硬化程度可能更为严重,可能需要重点监测与强化治疗。

胰岛素抵抗是动脉粥样硬化的重要危险因素,可引起内皮细胞功能障碍与血管舒缩功能障碍^[19]。胰岛素抵抗还可导致脂肪组织分解增加,游离脂肪酸释放增多,并转运至肝脏,刺激肝细胞内极低密度脂蛋白组装与分泌,导致高 TG 血症和循环 HDL-C 降低^[20]。TyG 指数能够较好地反映机体胰岛素抵抗程度,AIP 指数则用于评估动脉粥样硬化的易感性。本研究发现,ApoE4 组 CHD 患者较 E3 组 TyG 指数升高,AIP 显著增加;而 ApoE2 组患者 AIP 增加,但 TyG 较 E3 组无明显差异。以上结果提示,相较于 ApoE3 组患者,

ApoE4 与 ApoE E2 组患者仍存在较高的动脉硬化风险,ε4 等位基因还与胰岛素抵抗风险增加相关。

本研究存在一定的局限性与不足。首先,该研究属于回顾性横断面调查,样本量相对较小。其次,本研究所纳入 CHD 患者普遍接受他汀降脂治疗,从而可能掩盖 ApoE 基因多态性本身对于各项血脂指标的影响。最后,有关 ApoE 基因表型与胰岛素抵抗之间相关性仍属于初步探索结果,需要后续进一步深入研究。

综上,本研究发现 ApoE2 和 E4 基因型 CHD 患者接受他汀治疗能够有效改善其血脂异常情况,但仍存在较高的动脉硬化与胰岛素抵抗风险;相比野生型 ApoE3 组,ApoE2 携带者 AIP 指数升高,提示动脉粥样硬化风险可能升高;ApoE4 携带患者 cIMT 升高,TyG 与 AIP 指数显著升高,提示动脉硬化与胰岛素抵抗风险可能增加,从而为不同 ApoE 基因型 CHD 患者临床治疗决策提供个体化参考与理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Narula N, Olin JW, Narula N. Pathologic Disparities Between Peripheral Artery Disease and Coronary Artery Disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020,40(9):1982-1989.
- [2] Banach M, Stulc T, Dent R, et al. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: There is need for substantial improvement[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 225: 184-196.
- [3] 黎安玲,段勇威,廖凡路,等. 急性脑梗死患者血栓弹力图和常规凝血试验及脂代谢指标的相关性研究[J]. *临床血液学杂志*, 2020,33(6):871-873.
- [4] Marais AD. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease[J]. *Pathology*, 2019,51(2):165-176.
- [5] 胡强,韩雪松,李安娜,等. 冠心病心脏康复患者的关注焦点和影响因素分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2022,38(10):817-822.
- [6] Marais AD. Apolipoprotein E and Atherosclerosis[J]. *CurrAtheroscler Rep*, 2021,23(7):34.
- [7] Xu M, Zhao J, Zhang Y, et al. Apolipoprotein E Gene Variants and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:3912175.
- [8] Zhang L, He S, Li Z, et al. Apolipoprotein E polymorphisms contribute to statin response in Chinese ASCVD patients with dyslipidemia [J]. *Lipids Health Dis*, 2019,18(1):129.
- [9] Wu Z, Liu L, Wang W, et al. Triglyceride-glucose index in the prediction of adverse cardiovascular events in patients with premature coronary artery disease: a retrospective cohort study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022,21(1):142.
- [10] 文洁. 血浆致动脉粥样硬化指数与非酒精性脂肪性肝病的相关性[J]. *临床荟萃*, 2022,37(1):35-38.
- [11] 肖懿慧,舒娟,袁祖贻, et al. 陕西地区心血管疾病患者 ApoE 基因多态性分布及其与血脂水平和冠心病类型的相关性[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2021,42(3):398-401.
- [12] Petrovic D, Zorc M, Peterlin B. Effect of apolipoprotein E polymorphism and apolipoprotein A-1 gene promoter polymorphism on lipid parameters and premature coronary artery disease[J]. *Folia Biol(Praha)*, 2000,46(5):181-185.
- [13] Bazzaz JT, Nazari M, Nazem h, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and total serum cholesterol level in Iranian population [J]. *J Postgrad Med*, 2010, 56(3):173-175.
- [14] Ma W, Ren X, Zhang L, et al. Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Coronary Artery Disease Risk Among Patients in Northwest China [J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2021,14:1591-1599.
- [15] Letonja M, Guzic-salobir B, Peterlin B, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism effects triglycerides but not CAD risk in Caucasian women younger than 65 years [J]. *Ann Genet*, 2004,47(2):147-153.
- [16] Cheema M, Bhatti A, Wang X, et al. APOE gene polymorphism and risk of coronary stenosis in Pakistani population [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:587465.
- [17] Luo JQ, Ren H, Banh HL, et al. The Associations between Apolipoprotein E Gene Epsilon2/Epsilon3/Epsilon4 Polymorphisms and the Risk of Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *Front Physiol*, 2017,8:1031.
- [18] Chen Q, Reis SE, Kammerer CM, et al. APOE polymorphism and angiographic coronary artery disease severity in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation(WISE) study [J]. *Atherosclerosis*, 2003, 169(1): 159-167.
- [19] Sánchez DCV, Castellanos SG, Sandoval MEV, et al. B-Cell Activating Factor Increases Related to Adiposity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction in Overweight and Obese Subjects [J]. *Life (Basel)*, 2022,12(5):634.
- [20] Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):122.

(收稿日期:2022-12-01 修回日期:2023-03-03)