

• 论 著 •

胱抑素 C 及其基因多态性与广西壮族人群代谢综合征的研究*

杨 兰¹, 陆俊佳¹, 吴秋莲¹, 俞开敏², 郑利平^{1△}

(1. 广西医科大学第三附属医院暨南宁市第二人民医院, 南宁 530031;

2. 广西壮族自治区人民医院, 南宁 530031)

摘要:目的 探讨胱抑素 C(Cys C)水平及其基因位点+148G/A、+73A/G 和-82G/C 的多态性与广西壮族人群代谢综合征(MS)的相关性。方法 采用免疫比浊法检测壮族、汉族 MS 患者和壮族、汉族健康人(各 100 例)血清中 Cys C 水平,聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术检测 Cys C 基因位点+148、+73 和-82 的多态性。结果 (1)4 组间 Cys C 水平和临床指标差异有统计学意义($P<0.05$),两个民族 MS 组临床指标和血清中 Cys C 水平较两组健康组差异有统计学意义($P<0.05$);(2)4 组中外周血 Cys C 水平与肌酐(Cr)水平呈正相关($r=0.551, P=0.000$);(3)4 组间 Cys C+73、Cys C+148、Cys C-82 位点的等位基因分布频率差异均无统计学意义($\chi^2=3.139, P=0.791; \chi^2=4.841, P=0.564; \chi^2=3.207, P=0.782$);(4)Cys C+73 位点 GG 基因型 MS 患者 Cys C 水平显著低于 AG 和 AA 型,差异有统计意义($P<0.05$),而 AG 型与 AA 型之间 Cys C 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 肾功能受损引起的高水平 Cys C 可能是广西地区壮族、汉族 MS 患者的一个危险因素;Cys C+73 位点基因多态性与广西壮族人群 MS 患者的关系需进一步研究。

关键词:胱抑素 C; 基因多态性; 壮族; 代谢综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.18.005

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)18-2509-05

Study on relations between cystatin C and its polymorphism and metabolic syndrome in Zhuang population of Guangxi district*

YANG Lan¹, LU Junjia¹, WU Qiulian¹, YU Kaimin², ZHENG Liping^{1△}

(1. The Second People's Hospital of Nanning, Nanning, Guangxi 530031, China;

2. The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation of cystatin C(Cys C) serum level and its gene polymorphism among Zhuang population with Metabolic Syndrome(MS) of Guangxi district. **Methods** The levels of serum Cys C in Zhuang MS patients, Han MS patients, Zhuang normal people and Han normal people(each of 100 cases)were detected by Immunoturbidimetric Assays. Cys C+148, Cys C+73 and Cys C-82 genotyping were conducted by using PCR-RFLP. **Results** The clinical data and serum Cys C levels of four groups were significantly different($P<0.05$), The clinical data and serum Cys C levels of two CHD groups were significantly different from those in the two normal groups($P<0.05$);(2) There was a positive correlation between Cys C levels and creatinine(Cr) level in peripheral blood($r=0.551, P=0.000$);(3) There was no significant difference in the genotype frequencies of Cys C+73, Cys C+148 and Cys C-82 in 4 groups($\chi^2=3.139, 0.791; \chi^2=4.841, P=0.564; \chi^2=3.207, P=0.782$);(4) Cys C level in MS patients of Cys C+73 GG genotype was significantly lower than that of AG and AA genotype, and the difference was statistically significant($P<0.05$). But there was no significant difference in Cys C level between AG type and AA type. **Conclusion** The high level of Cys C caused by impaired renal function may be a risk factor for MS patients in Zhuang and Han population in Guangxi. Cys C+73 locus gene polymorphism and the relationship between MS patients in Guangxi Zhuang population need further study.

Key words: cystatin C; polymorphism; Zhuang nationality; metabolic syndrome

代谢综合征(MS)是一组以多种代谢性疾病或危险因素在个体聚集的综合征,包含了可致动脉粥样硬化(AS)的多种危险因素,如高血压、血脂异常、高血糖等,其结局主要是心血管疾病及肾脏损害。胱抑素 C(Cys C)是一种广泛存在于有核细胞和体液中的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可调节特异性组织蛋白酶的活性,参与了 AS 的发生、发展。Cys C 基因突变可导致 Cys C 表达的改变,且 Cys C 基因位点及其频率分布受人种、地域等因素的影响较大。本研究旨在通过检测广西壮族 MS 患者 Cys C 水平及其基因位点+148G/A、+73A/G 和-82G/C 基因多态型及等位基因的分布频率,探讨 Cys C 水平及 3 个基因位点与广西壮族 MS 的关系,从而为 MS 防治提供全新视角。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择南宁市壮族 MS 患者、壮族健康个体、汉族 MS 患者和汉族健康个体各 100 例。其中,壮族 MS 患者:女 48 例,男 52 例,年龄 46~75 岁,平均年龄 53.1 岁;壮族健康个体:女 45 例,男 55 例,年龄 50~71 岁,平均年龄 53.9 岁;汉族 MS 患者:女 45 例,男 55 例,年龄 47~78 岁,平均年龄 54.3 岁;汉族健康个体:女 47 例,男 53 例,年龄 49~72 岁,平均年龄 54.4 岁。入选标准:(1)3 代以上未有与外族通婚的壮族或汉族家庭,最后一代个体纳入研究,且尽可能确保研究对象在其可追踪的历史上没有与外族通婚;(2)无遗传性疾病家族史及其他继发血脂、血糖升高的急、慢性疾病史。MS 的诊

* 基金项目:广西壮族自治区卫生厅科研课题(Z2013677);广西壮族自治区南宁市科技委员会课题(ZC20133005)。

作者简介:杨兰,女,副主任技师,主要从事分子诊断方向的研究。△ 通信作者, E-mail:lipingzheng88@163.com。

断参照《中国成人血脂异常防治指南》^[1]。4 组研究对象在年龄和性别上差异无统计学意义($P>0.05$)。采样过程遵循知情同意原则,并通过询问确保样本间无血缘关系。同时收集所有研究对象的临床指标。该研究通过南宁市第二人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 标本采集 抽取各研究对象空腹静脉血 5 mL,分别注入干燥管和乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管中。干燥管静置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清置-20 ℃保存,用于测定空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、Cys C 及肌酐(Cr)水平。EDTA-K₂ 抗凝管充分混匀后,置 4 ℃冰箱(<7 d)保存,用于 Cys C 基因位点多态性检测。

1.3 仪器与试剂 日立-7600 全自动生化仪(日本日立公司)、ABI-9700 扩增仪(美国 ABI 公司)、电泳仪(北京六一仪器厂)、凝胶成像仪(珠海黑马生物公司)、Cys C 试剂(浙江伊利康生物技术有限公司)、血糖、TG、TC、HDL-C、LDL-C(罗氏公司)、Cr 试剂(浙江伊利康生物技术有限公司)、DNA 抽提试剂(北京天根生化科技有限公司)。

1.4 生化项目的检测 采用全自动生化仪测定研究对象血清中 FPG、TG、TC、HDL-C、LDL-C、Cys C 和 Cr 水平。

1.5 DNA 制备 全血 DNA 的制备严格按照试剂说明书操作,最后-20 ℃保存备用。

1.6 Cys C 基因检测采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术(PCR-RFLP) 引物序列和反应体系:根据 GenBank 提供的 Cys C 基因启动子序列,用 Primer 5.0 软件设计引物,Cys C 基因+148、+73 和-82 位点引物序列见表 1。PCR 混合反应液 8 μL(含 d NTP、buffer)、Taq 酶 0.5 μL、无菌水 37.5 μL、DNA 模版 2 μL 和上、下游引物各 1 μL,共 50 μL 反应体

系。Cys C+148、+73 和-82 基因位点的扩增条件:94 ℃ 5 min 预变性;94 ℃ 1 min,62 ℃ 45 s,72 ℃ 45 s,35 个循环;72 ℃ 延伸 5 min。Cys C+148、+73 和-82 基因位点限制性片段长度多态性分析:Cys C+148 位点,PCR 后产物 20 μL、Sac II 内切酶 1 μL,buffer 3 μL,无菌水 6 μL,37 ℃ 酶切 1 h。PCR 产物为 254 bp(A 等位基因),酶切后为 132 和 122 bp 的 2 个片段(G 等位基因)。Cys C+73 位点,PCR 后产物 20 μL、NgoMIV 内切酶 1 μL,buffer 3 μL,无菌水 6 μL,37 ℃ 酶切 1 h。PCR 产物为 254 bp(A 等位基因),酶切后为 63 和 191 bp 的 2 个片段(G 等位基因)。Cys C-82 位点,PCR 后产物 20 μL、Sac II 内切酶 1 μL,buffer 3 μL,无菌水 6 μL,37 ℃ 酶切 1 h。PCR 产物长度为 379 bp(C 等位基因),酶切后为 179 和 200 bp(G 等位基因)2 个片段。5 μL 酶切产物在 2%琼脂糖凝胶上点样,电压 100 V,电泳 30 min 后凝胶图象分析仪下观察电泳结果并摄像保存。

1.7 统计学处理 采用统计学软件 SPSS17.0 进行数据处理,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 描述,四组间计量资料的比较采用方差分析;4 组间 Cys C 基因型频率分布的比较,采用 χ^2 检验,血清 Cys C 水平相关性分析采用单因素相关分析和多元逐步回归分析,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组临床资料及 Cys C 水平的比较 4 组间临床指标及 Cys C 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。较同族健康个体,两个民族的 MS 组外周循环中 HDL-C 水平显著降低,而 Cys C、BMI、FPG、收缩压、舒张压、TG、TC、LDL-C、Cr 明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。而壮族 MS 组与汉族 MS 组间的 FPG、BMI、收缩压、舒张压、TG、TC、HDL-C、LDL-C、Cys C 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 Cys C+148G/A、+73A/G 和-82G/C 基因位点引物序列

位点	引物序列	PCR 产物大小(bp)
Cys C+148、+73	上游引物:5'-TCT ATC TAG CTC CAG CCT CTC G-3'	254
	下游引物:5'-TGC TGG CTT TGT TGT ACT CG-3'	
Cys C-82	上游引物:5'-GAT GGA TGG GGA AGG ACA G-3'	379
	下游引物:5'-CAG GAT GGC CAG CAG GAG-3'	

表 2 4 组临床指标和血清中 Cys C 水平比较($\bar{x}\pm s$)

参数	壮族 MS 组 (n=100)	汉族 MS 组 (n=100)	壮族健康组 (n=100)	汉族健康组 (n=100)	F	P
Cys C(mg/L)	1.21±0.67*	1.27±0.64*	0.86±0.10	0.94±0.23	8.513	0.000
BMI(kg/m ²)	26.35±2.62*	26.97±2.43*	22.18±2.32	22.39±2.84	16.372	0.000
FPG(mmol/L)	5.67±2.01*	5.85±2.29*	4.38±0.68	4.45±0.59	5.813	0.000
收缩压(mm Hg)	137.50±16.50*	139.80±17.80*	114.50±15.70	116.80±14.90	40.116	0.000
舒张压(mm Hg)	82.40±12.50*	83.90±13.10*	72.10±8.20	74.40±8.00	13.641	0.000
TG(mmol/L)	2.85±0.61*	2.94±0.67*	1.13±0.52	1.24±0.58	6.344	0.000
TC(mmol/L)	5.51±1.69*	5.68±1.72*	4.27±1.12	4.35±1.24	7.376	0.000
LDL-C(mmol/L)	3.32±1.51*	3.46±1.67*	1.79±0.89	1.85±0.96	8.046	0.000
HDL-C(mmol/L)	1.29±0.42*	1.35±0.49*	1.62±0.54	1.69±0.58	5.697	0.000
Cr(μmol/L)	92.30±24.30*	97.10±28.40*	68.80±16.70	69.40±17.10	34.618	0.000

注:与同民族健康组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 MS 组血清 Cys C 水平与临床指标的相关性分析 两个 MS 组患者血清中 Cys C 水平与 FPG、BMI、收缩压、舒张压、TG、TC、HDL-C、LDL-C 无明显相关性($P>0.05$),但与 Cr 水平呈正相关。经多元逐步回归分析发现,校正年龄、性别、FBG、BMI、收缩压、舒张压、TG、TC、HDL-C、LDL-C 的影响,Cys C 水平仍与 Cr 呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 Cys C 与其他临床指标的相关情况		
Cys C	<i>r</i>	<i>P</i>
BMI	0.136	0.216
FPG	0.206	0.172
收缩压	0.305	0.035
舒张压	0.281	0.063
TG	0.158	0.312
TC	0.119	0.409
LDL-C	0.135	0.365
HDL-C	-0.269	0.053
Cr	0.551	0.000

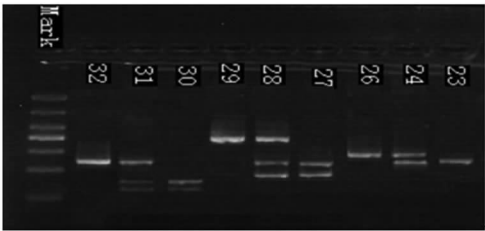
2.3 4 组 Cys C 基因分型结果 4 组 Cys C+148、+73 和-82 基因型主要是野生型,其中,MS 组中 Cys C+148、+73 基因杂合程度较健康组高,而 Cys C-82 基因位点杂合程度较健康人杂合程度低高。经 *H-W* 平衡检验,4 组的 Cys C+148、+73 和-82 基因位点,符合 *H-W* 群体遗传平衡法则,具有群体代表性($P>0.05$)。比较 4 组 Cys C+148、+73 和-82 不同基因型频率,Cys C+73、Cys C+148 和 Cys C-82 不同基因型分布频率间的差异无统计学意义($\chi^2=3.139,P=0.791$; $\chi^2=4.841,P=0.564$; $\chi^2=3.207,P=0.782$)。见表 4。电泳图见图 1。

2.4 MS 患者 Cys C+148G/A、+73A/G 和-82G/C 基因型与血清 Cys C 水平的关系 MS 患者 Cys C+73 位点不同基因型间血清 Cys C 水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。组间两两比较,GG 基因型患者 Cys C 水平显著低于 AG 和 AA 型,差异有统计意义($P<0.05$),而 AG 型与 AA 型之间 Cys C 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步比较壮族、汉族 MS 患者 Cys C+73 位点发现,两民族同一基因型间 Cys C 水平差

异无统计学意义($P>0.05$)。MS 患者 Cys C-82 位点和+148 位点不同等位基因型间血清 Cys C 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 4 广西壮族、汉族 MS 和健康个体 Cys C 的基因检测结果(*n*)

基因型	壮族 MS 组 (<i>n</i> =100)	壮族健康组 (<i>n</i> =100)	汉族 MS 组 (<i>n</i> =100)	汉族健康组 (<i>n</i> =100)
Cys C+148				
GG	61	68	55	63
GA	30	26	37	32
AA	9	6	8	5
<i>P</i>	0.076	0.120	0.616	0.722
Cys C+73				
AA	60	68	64	71
AG	32	26	29	24
GG	8	6	7	5
<i>P</i>	0.219	0.120	0.160	0.135
Cys C-82				
GG	59	55	66	61
GC	31	34	28	30
CC	10	11	6	9
<i>P</i>	0.066	0.117	0.211	0.076



注:23,Cys C+73GG 基因型;24,Cys C+73AG 基因型;26,Cys C+73AA 基因型;27,Cys C-82GG 基因型;28,Cys C-82GC 基因型;29,Cys C-82CC 基因型;30,Cys C+148GC 基因型;31,Cys C+148GA 基因型;32,Cys C+148AA 基因型;Mark:DNA 标记物。

图 1 Cys C+148G/A、+73A/G 和-82G/C 电泳图

表 5 MS 组 Cys C+73、Cys C-82 和 Cys C+148 不同基因型的血清 Cys C 水平($\bar{x}\pm s$,ng/L)

基因型	MS 组(<i>n</i> =200)	<i>F</i>	<i>P</i>	壮族 MS 组(<i>n</i> =100)	汉族 MS 组(<i>n</i> =100)	<i>t</i>	<i>P</i>
Cys C+73							
AA	1.34±0.68*			1.29±0.61 [#]	1.39±0.68 [#]	0.860	0.392
AG	1.25±0.63*	3.684	0.029	1.23±0.59 [#]	1.26±0.72 [#]	0.177	0.862
GG	1.13±0.64			1.11±0.64	1.15±0.63	0.122	0.905
Cys C-82							
GG	1.29±0.63			1.25±0.61	1.33±0.65	0.707	0.481
GC	1.22±0.59	1.066	0.348	1.21±0.57	1.23±0.61	0.130	0.897
CC	1.21±0.67			1.23±0.49	1.20±0.68	0.102	0.919
Cys C+148							
GG	1.28±0.64			1.20±0.61	1.31±0.89	0.783	0.435

续表 5 MS 组 Cys C+73、Cys C-82 和 Cys C+148 不同基因型的血清 Cys C 水平(̄±s, ng/L)

基因型	MS 组 (n=200)	F	P	壮族 MS 组 (n=100)	汉族 MS 组 (n=100)	t	P
GA	1.17±0.61	1.181	0.296	1.21±0.67	1.23±0.55	1.953	0.147
AA	1.22±0.65			1.23±0.67	1.21±0.68	0.134	0.894

注:与 GG 基因型血清 Cys C 水平比较,* P<0.05;与同民族 GG 基因型血清 Cys C 水平比较,# P<0.05。

3 讨 论

Cys C 表达于所有有核细胞,参与了机体许多生理和病理过程,除了作为评价肾小球滤过功能的一个重要指标外^[1-3],还通过与组织蛋白酶等胱抑素酶形成紧密的复合物,从而抑制组织蛋白酶的活性,影响细胞外基质产生和降解的动态平衡。同时 Cys C 可影响粒细胞的吞噬及趋化作用,参与 AS 和炎症反应的病理过程^[4-5]。有研究表明,Cys C 水平与冠心病(CHD)的发生有着密切关系,Cys C 水平降低时,其抑制某些半胱氨酸蛋白酶,尤其是抑制组织蛋白酶的功能下降,从而导致组织蛋白酶活性箱子增强,造成病理性损害,加速 AS 的发生、发展^[6-8]。Cys C 编码基因位于染色体 20p11.2,是胱抑素家族中的成员^[9]。有前瞻性队列研究发现 Cys C 基因发生突变可能引起 Cys C 的合成和分泌量降低,引起 Cys C 酶活性抑制功能减弱,导致机体发生生理性或病理性改变^[10]。Cys C 基因突变主要在基因启动子处,且基因突变及其频率分布受人种、地域等因素的影响较大,有研究发现其多态性与心血管疾病的关系密切^[11-12]。MS 包含了心血管疾病的多重危险因素,其进一步发展的结局是心血管疾病和肾脏疾病。MS 和 Cys C 与心血管疾病及肾脏受损有关,探讨 Cys C 水平及其基因位点与广西壮族 MS 的关系,从而为 MS、心血管疾病、肾脏疾病防治提供全新视角。

本研究发现,广西壮族、汉族 MS 组血糖、血脂、血压等指标较同民族健康个体有显著差异,证实 MS 是一组包含多代谢疾病的综合征。广西壮族、汉族 MS 组较健康同民族个体外周血中 Cys C 水平显著升高,这与国内外的相关的研究结果相似^[13-15]。本研究中两个民族的 MS 组 Cr 水平较健康组显著升高,且 Cys C 水平与 Cr 水平呈正相关。Cr 水平升高 Cys C 水平亦升高。而其他血糖、血脂、血压等指标与 Cys C 水平并无相关性,提示肾功能受损导致 MS 患者外周循环中 Cys C 水平升高,也进一步证明 Cys C 是肾小球滤过功能损害的敏感指标。

有研究发现 Cys C+73 位点的 A/G 突变,可导致信号肽该位点的丙氨酸被苏氨酸替换,Cys C+148 位点 G/A 突变可导致信号肽该位点的氨基酸由苏氨酸转变为丙氨酸。这些替换可改变 Cys C 向内质网和高尔基复合体的输运,或通过中断信号肽与成熟蛋白的断裂来修饰 Cys C 的分泌加工途径,从而导致 Cys C 分泌减少或活性降低^[15]。本研究中壮族和汉族的 MS 患者 Cys C+73、Cys C+148 和 Cys C-82 位点等位基因分布频率与同民族健康个体间虽有差异,但差异无统计学意义(P>0.05)。这与本课题组成员研究发现 Cys C+73 基因多态性与 CHD 发生、发展相关的结论不同,而 Cys C+148 和 Cys C-82 与冠心病的发生、发展无相关性的研究结论相同。进一步分析 MS 患者 Cys C+73、Cys C+148 和 Cys C-82 位点不同基因型的外周血中 Cys C 水平,发现 Cys C+73 位点 G

基因外周血中 Cys C 水平降低,特别是 GG 基因型 MS 患者 Cys C 水平较其他等位基因型 MS 患者显著降低。分析原因可能是:(1)Cys C+73 位点的 G 基因可能是广西壮族和汉族 MS 发生、发展的危险因素,但因本研究观察的样本例数较少,研究人群代表性还不够强,具有局限性,不足以检测出相关性;(2)Cys C+73 基因位点与心血管疾病有关,而 MS 是一组受多种环境因素影响的心血管疾病的发病前期状态,通过积极干预可延缓疾病发展、甚至改变结局。

总而言之,肾功能受损引起的血清高 Cys C 水平是 MS 的一个危险因素。Cys C+73 位点 G 基因型可引起 MS 患者外周血中 Cys C 水平降低,但 Cys C+73 基因多态性与 MS 的关系还需通过在后续的研究中进一步扩大样本例数确定。

参考文献

[1] Ayub S, Zafar MN, Aziz T, et al. Evaluation of renal function by cystatin C in renal transplant recipients[J]. Exp Clin Transplant, 2014, 12(1):37-40.

[2] Aulakh NK, Bansal E, Bose A, et al. Can cystatin C become an easy and reliable tool for anesthesiologists to calculate glomerular filtration rate? [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2015, 31(1):44-48.

[3] 杨欣悦, 钱传云. 胱抑素 C 对急性肾损伤早期诊断价值及与临床预后的关系[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(2):391-393.

[4] 程创业, 张道友. 胱抑素 C 的临床应用研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(5):677-679.

[5] 汪洋, 牟建军, 刘富强, 等. 肾功能正常人群血清胱抑素 C 与颈动脉内膜中层厚度的关系[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(8):754-758.

[6] 官燕飞, 彭建明, 叶贵诚, 等. 单胎及双胎妊娠对血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平的影响[J]. 检验医学, 2014, 29(1):93-94.

[7] Akgul O, Uyarel H, Ergelen M, et al. Predictive value of elevated cystatin C in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction[J]. J Crit Care, 2013, 28(5):13-20.

[8] Vieira C, Nabais S, Ramos V, et al. Multimarker approach with cystatin C, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein and red blood cell distribution width in risk stratification of patients with acute coronary syndromes[J]. Rev Port Cardiol, 2014, 33(3):127-136.

[9] 张功和, 吴节荣, 周猛, 等. 同型半胱氨酸、胱抑素 C 和超敏 C 反应蛋白在动脉粥样硬化中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(20):2818-2819. (下转第 2516 页)

干预具有重要的意义,可降低冠心病的发生率。

参考文献

[1] 吴兴碧. 社区居民冠心病流行病学的调查分析[J]. 心血管病防治知识, 2014, 21(12): 7-8.

[2] 中华医学会老年医学分会, 高龄老年冠心病诊治中国专家共识写作组. 高龄老年冠心病诊治中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(7): 683-691.

[3] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia[J]. Ather Suppl, 2004, 5(3): 91-97.

[4] 胡大一. 中国血脂异常与动脉粥样硬化性心血管疾病防控的新证据和新指南[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 826-827.

[5] Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. Circulation, 2014, 129(1): 77-86.

[6] 方圻, 王钟林. 血脂异常防治建议[J]. 中华心血管病杂志, 1997, 25(3): 169-175.

[7] 中国医师协会心血管内科医师分会. 无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识[J]. 中国当代医药, 2009, 16(24): 4-8.

[8] Hajifathalian K. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1. 8 million participants [J]. Lancet, 2014, 383(9921): 970-983.

[9] Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(5): 1069-1077.

[10] Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein

cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial mendelian randomization study [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(15): 1552-1561.

[11] Cheng Y, Du CL, Hwang JJ, et al. Working hours, sleep duration and the risk of acute coronary heart disease: a case-control study of middle-aged men in Taiwan[J]. Int J Cardiol, 2014, 171(3): 419-422.

[12] 吴燕丹. TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C、TG/HDL-C 与冠心病不同程度相关性[J]. 临床误诊误治, 2014, 27(6): 64-67.

[13] Matsuzawa Y, Li J, Aoki T, et al. Predictive value of endothelial function by noninvasive peripheral arterial tonometry for coronary artery disease [J]. Coron Artery Dis, 2014, 26(3): 231-238.

[14] Flohr TG, De Cecco CN, Schmidt B, et al. Computed tomographic assessment of coronary artery disease: state-of-the-art imaging techniques [J]. Radiol Clin North Am, 2015, 53(2): 271-285.

[15] 平龙玉, 杜立树, 王际涛, 等. 不同性别冠心病患者脂蛋白(a)与纤维蛋白原的表达及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(24): 3350-3351.

[16] 洪桂玲, 郑文华. 冠心病患者血脂指标比值对病情严重程度的评估价值[J]. 现代实用医学, 2016, 28(5): 609-610.

[17] Ekici B, Kütük U, Alhan A, et al. The relationship between serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease[J]. Kardiol Pol, 2015, 73(7): 533.

[18] 杨林飞. 冠脉 CTA 对冠心病的诊断价值研究[J]. 中外医学研究, 2014, 12(3): 52-53.

[19] Mazzali G, Fantin F, Zoico E, et al. Heart fat infiltration in subjects with and without coronary artery disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(9): 3364-3371.

[20] 魏育涛, 付文博, 刘诚, 等. 心外膜脂肪厚度与冠心病的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30(9): 758-761.

(收稿日期: 2017-02-13 修回日期: 2017-04-12)

(上接第 2512 页)

[10] Perlenfein TJ, Murphy RM. Expression, purification, and characterization of human cystatin C monomers and oligomers[J]. Protein Expr Purif, 2016, 117(8): 35-43.

[11] 徐志强, 周赞, 王骏. 胱抑素 C rs1064039 位点单核苷酸基因多态性与冠心病的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(2): 152-155.

[12] De Servi S, Mariani G, Piatti T, et al. Time course changes of cystatin C and inflammatory and biochemical markers in non-ST-elevation acute coronary syndromes[J]. J Cardiovasc Med(Hagerstown), 2014, 15(1): 42-47.

[13] 王雅琴, 曹霞, 杨娉婷, 等. 体检人群代谢综合征与血清胱抑素 C 水平的相关性[J]. 中南大学学报(医学版), 2015, 40(7): 742-747.

[14] 郭健, 鲁晓涵, 金光, 等. 血清胱抑素 C 与代谢综合征的相关性研究[J]. 现代预防医学, 2016, 43(11): 2098-2101.

[15] Liu P, Sui S, Xu D, et al. Clinical analysis of the relationship between cystatin C and metabolic syndrome in the elderly[J]. Rev Port Cardiol, 2014, 33(7/8): 411-416.

(收稿日期: 2017-02-02 修回日期: 2017-04-02)