

• 论 著 •

ApoA1/2 基因多态性与 HDL-C 水平在老年冠心病心血管死亡与全因死亡中的交互作用研究^{*}

李少君¹, 李 静¹, 于佳新^{2△}, 张 沛²

1. 河北省唐山市中医医院检验科, 河北唐山 063000; 2. 河北省唐山市工人医院心内科, 河北唐山 063000

摘 要:目的 探讨载脂蛋白(Apo)A1/2 基因多态性与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平在老年冠心病心血管死亡与全因死亡中的交互作用。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 1 月唐山市中医医院收治的 385 例老年冠心病患者作为研究对象, 根据 5 年预后情况(失访 36 例)分为死亡组(61 例)和存活组(288 例), 比较两组患者一般资料、ApoA1/2 基因多态性、HDL-C 水平, 采用比值比(OR)和 95% 置信区间(CI)评估基因突变对心血管死亡与全因死亡的相对危险度, 并采用多因素 Logistic 回归分析 ApoA1/2 基因多态性与 HDL-C 水平在心血管死亡与全因死亡中的交互作用, 使用交互作用系数(γ)分析 ApoA1/2 基因多态性与 HDL-C 水平对心血管死亡与全因死亡是否存在交互作用及其作用类型。**结果** 两组患者 ApoA1-75G/A 基因型与等位基因分布比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 死亡组患者 HDL-C 水平低于存活组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); ApoA1-75G/A 基因型 AA 患者 HDL-C 水平高于基因型 GA 患者和基因型 GG 患者, 两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); ApoA1-75G/A 基因型 GA、AA 及 HDL-C 均为心血管死亡与全因死亡的影响因素($P < 0.05$); 单独 HDL-C 水平降低所致的 OR 为 5.691, 单独 ApoA1-75G/A 基因突变所致的 OR 为 0.400, 二者同时存在时, 交互作用的 OR 为 5.333, 且 γ 为 0.931, ApoA1-75G/A 基因型 GA、AA 与 HDL-C 水平降低在心血管死亡与全因死亡中呈负向交互作用, 同时 ApoA1-75G/A 基因突变与 HDL-C 水平降低的交互作用符合超相乘模型。**结论** ApoA1/2 基因多态性、HDL-C 水平均与老年冠心病心血管死亡与全因死亡有关, 且 ApoA1-75G/A 基因突变可减低因 HDL-C 水平降低对心血管死亡与全因死亡的影响效应, 呈现出预后保护作用。

关键词: 载脂蛋白 A1/2; 基因多态性; 高密度脂蛋白胆固醇; 老年冠心病; 心血管死亡; 全因死亡; 交互作用

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.20.015

中图法分类号: R541.4; R446.1

文章编号: 1673-4130(2022)20-2510-06

文献标志码: A

Interaction between ApoA1/2 gene polymorphism and HDL-C in cardiovascular death and all-cause death in elderly patients with coronary heart disease^{*}

LI Shaojun¹, LI Jing¹, YU Jiaxin^{2△}, ZHANG Pei²

1. Department of Clinical Laboratory, Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Cardiology, Tangshan Workers Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: Objective To investigate the interaction between apolipoprotein (Apo) A1/2 gene polymorphism and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level in cardiovascular death and all-cause death in elderly patients with coronary heart disease. **Methods** A total of 385 elderly patients with coronary heart disease admitted to Tangshan Hospital of traditional Chinese Medicine from January 2015 to January 2016 were selected as research objects, and were divided into death group (61 cases) and survival group (288 cases) according to the 5-year prognosis (36 cases missed). The general data, ApoA1/2 gene polymorphism, HDL-C level were compared in the two groups, and odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were used to assess the relative risk of genetic mutations to cardiovascular death and all-cause death. Multivariate Logistic regression model was used to analyze the interaction between ApoA1/2 gene polymorphism and HDL-C level in cardiovascular death and all-cause death, and the interaction coefficient (γ) was used to analyze whether there was interaction between ApoA1/2 gene polymorphism and HDL-C level on cardiovascular death and all-

^{*} 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20210519)。

作者简介: 李少君, 女, 主管技师, 主要从事临床检验方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: yjxbook@163.com。

cause death and the types of interaction. **Results** The difference on ApoA1-75G/A genotype and allele distribution between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). HDL-C level in the death group was lower than that in the survival group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The HDL-C level in patients with AA genotype of ApoA1-75G/A was higher than those in patients with GA genotype and GG genotype, and the differences between pairwise comparisons were statistically significant ($P<0.05$). GA and AA genotypes of ApoA1-75G/A and HDL-C were the influencing factors of cardiovascular death and all-cause death ($P<0.05$). The OR caused by the reduction of HDL-C alone was 5.691, the OR caused by the ApoA1-75G/A gene mutation alone was 0.400, and when the two existed at the same time, the OR of interaction was 5.333 and γ was 0.931, GA and AA genotypes of ApoA1-75G/A and the reduction of HDL-C level had a negative interaction in cardiovascular death and all-cause death, and the interaction between ApoA1-75G/A gene mutation and reduction of HDL-C level was in line with the super multiplication model. **Conclusion** ApoA1/2 gene polymorphism and HDL-C level are all related to cardiovascular death and all-cause death in elderly patients with coronary heart disease, and ApoA1-75G/A gene mutation could reduce the effect of reduction of HDL-C level on cardiovascular death and all-cause death, showing a prognostic protective effect.

Key words: apolipoprotein A1/2; gene polymorphism; high-density lipoprotein cholesterol; elderly coronary heart disease; cardiovascular death; all-cause death; interaction

《中国心血管健康与疾病报告 2019 概要》^[1]显示,我国冠心病现患病人达 1 100 万,城市、农村病死率分别为 115.32/100 000、122.04/100 000,由其导致的心血管死亡与全因死亡成为威胁人民生命健康的首要疾病类型,防治形势严峻,因此对此进行研究意义重大。一项共纳入 267 500 例中国人群的队列研究随访 6~19 年发现,血脂异常是心血管死亡与全因死亡的相关危险因素,其中高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) <1.3 mmol/L 时死亡风险明显增加^[2]。临床工作中应用调脂药物进行预防,以期降低心血管死亡与全因死亡的风险,但一部分冠心病患者经规范调脂治疗 HDL-C 水平达标后,仍遗留较高的心血管剩余风险^[3-4]。近年来有研究发现,遗传因素与心血管死亡和全因死亡有关^[5-6]。载脂蛋白(Apo)A1、ApoA2 基因多态性可影响血脂谱及调脂治疗疗效,并且与冠心病发生有关,由此推测,ApoA1/2 基因多态性可影响冠心病患者的预后。基于以上背景,本研究尝试探讨 ApoA1/2 基因多态性与 HDL-C 水平在老年冠心病心血管死亡与全因死亡中的交互作用,旨在为其临床预防不良预后提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 1 月唐山市中医医院收治的 385 例老年冠心病患者作为研

究对象,其中有 36 例失访,男 164 例,女 185 例,年龄 60~82 岁,平均(68.09 $\pm$ 5.44)岁。根据 5 年预后情况分为死亡组(61 例)和存活组(288 例)。两组患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、民族、冠心病病程、疾病类型、美国纽约心脏病学会心功能分级(NYHA 分级)、加拿大心脏病学会心绞痛严重程度分级(CCSC 分级)、吸烟、饮酒、合并疾病等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:符合《内科学》第 8 版冠心病诊断标准^[7];年龄 ≥ 60 岁;长期在本地居住;自愿参与本研究并签署知情同意书。排除标准:精神异常、认知障碍等无法配合本研究者;吸毒者;入组前 2 周有调脂药物应用史者。

1.2 仪器与试剂 全血基因组提取试剂盒(北京艾德莱生物科技有限公司,批号:252250AX)、PCR 试剂盒(美国 Genecopoeia 公司;批号:CO2011A)、DL2000 DNA Marker(日本 Takara 公司,批号:D502A)、引物合成(北京擎科新业生物技术有限公司)、全自动生化检测仪(日本日立公司,760)、离心机(美国 Eppendorf 公司)、实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司,QuantStudio 6)、微量分光光度计(上海舜宇恒平科学仪器有限公司,752)、电热恒温水浴锅(北京市长风仪器仪表有限公司,HW-SY11-K P2)、全自动生化分析仪(Olympus 公司 AU400)。

表 1 两组患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别		BMI (kg/m ²)	民族		冠心病病程 (年)	疾病类型	
			男	女		汉族	少数民族		隐性冠心病	心绞痛
死亡组	61	68.59 $\pm$ 5.02	32(52.46)	29(47.54)	23.54 $\pm$ 0.88	46(75.41)	15(24.59)	5.64 $\pm$ 1.29	13(21.31)	48(78.69)
存活组	288	67.99 $\pm$ 6.11	132(45.83)	156(54.17)	23.39 $\pm$ 1.03	225(78.12)	63(21.88)	5.38 $\pm$ 1.12	69(23.96)	219(76.04)
<i>t</i> / χ^2		0.717		0.887	1.058		0.214	1.602		0.196
<i>P</i>		0.474		0.346	0.291		0.644	0.110		0.658

续表 1 两组患者一般资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	NYHA 分级			CCSC 分级		
		I 级	II 级	III 级	I 级	II 级	III 级
死亡组	61	15(24.59)	29(47.54)	17(27.87)	16(26.23)	22(36.07)	23(37.70)
存活组	288	83(28.82)	138(47.92)	67(23.26)	86(29.86)	108(37.50)	94(32.64)
t/χ ²			0.766			0.640	
P			0.682			0.726	

组别	n	吸烟		饮酒		合并疾病	
		否	是	否	是	糖尿病	高血压
死亡组	61	43(70.49)	18(29.51)	47(77.05)	14(22.95)	25(40.98)	19(31.15)
存活组	288	212(73.61)	76(26.39)	231(80.21)	57(19.79)	129(44.79)	78(27.08)
t/χ ²			0.249		0.310		0.296
P			0.618		0.578		0.586

1.3 方法

1.3.1 生存状态随访 本研究结局包括心血管死亡与全因死亡,根据国际疾病分类第 10 版(ICD-10)^[8]标准,心血管死亡包括缺血性心脏病(ICD-10 编码 I20~I25)、脑卒中(ICD-10 编码 I60~I69)、其他各种类型的心血管疾病(ICD-10 编码 I00~I99)引起的死亡;全因死亡是指随访期间因任何一种原因所致的死亡,随访方式为电话、微信等,每位患者至少留取 3 名亲属的联系方式,随访时间 5 年。

1.3.2 一般资料收集方法 采用一般资料调查表收集患者年龄、性别、BMI、民族、冠心病病程、吸烟、饮酒、合并疾病资料,其中 BMI=体质量(kg)/身高(m)²,吸烟定义为每日吸烟 3 支或以上,吸烟史≥6 个月,饮酒定义为每周饮酒≥1 次,每次折合酒精量>40 g,连续饮酒≥6 个月;采用 NYHA 分级^[9]评估心功能,采用 CCSC 分级^[10]评估心绞痛严重程度。所有参与调查人员均经过培训,调查过程遵循《调查员手册》,确保数据的客观性,数据录入时采用双录入法,并进行一致性检验。

1.3.3 ApoA1/2 基因多态性及 HDL-C 水平检测 (1)入院时采集患者外周静脉血 5 mL,采用全血基因组提取试剂盒提取血细胞基因组 DNA,以微量分光光度计对所提取的 DNA 质量进行鉴定,A₂₆₀/A₂₈₀ 为 1.6~1.8 符合要求。采用 3%琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 片段的完整性,检测的基因位点有 ApoA1-75G/A、ApoA1+83C/T、ApoA2-256C/T。PCR 体系包括引物、4 种 dNTP、Taq DNA 聚合酶、靶序列 DNA 和 PCR 反应缓冲液共 20 μL。ApoA1-75G/A 上、下游引物分别为 5'-TTAAGTTCCACATTGCCAGGAC-3'、5'-CCTCCTTCTCGCAGTCTCTAAG-3';ApoA1+83C/T

上、下游引物分别为 5'-CTCCCCAGCTCAAGGTTC-3'、5'-ACACCTACCCGTCAGGAAG-3';ApoA2-256C/T 上、下游引物分别为 5'-ATCAGCATCCAGGTCAT-TC-3'、5'-AGGAGAGGACAAGCACAT-3'。反应条件 95℃预变性 3 min,95℃变性 30 s,56℃退火 30 s,72℃延伸 15 s,30 个循环,最后 72℃延伸 5 min,150 V 电泳 15 min 后取出凝胶,紫外线投射仪上观察结果。(2)采用全自动生化分析仪检测血清 HDL-C 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ² 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;使用比值比(OR)及 95%置信区间(CI)评估基因突变对心血管死亡与全因死亡的相对危险度;采用多因素 Logistic 回归分析基因和 HDL-C 在心血管死亡与全因死亡中的交互作用,使用交互作用系数(γ)分析基因多态性与 HDL-C 水平对心血管死亡与全因死亡的交互作用是否存在及其作用类型,其中 γ=β_{eg}/β_e,β_{eg} 表示交互作用的回归系数,β_e 表示单独因素的回归系数,当 γ<1 时,基因因素对 HDL-C 的效应具有负向交互作用;当 γ>1 时,基因因素对 HDL-C 的效应具有正向交互作用;当 γ=1 时,基因因素对 HDL-C 的效应无交互作用。当交互作用 OR>两单独因素 OR 的乘积时为超相乘模型;当交互作用 OR<两单独因素 OR 的乘积时为次相乘模型;当交互作用 OR=两单独因素 OR 的乘积-1 时则为相加模型。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果 385 例老年冠心病患者随访 5 年,36 例(9.35%)失访,349 例(90.65%)有完整随访资料。

获访患者中共有 61 例死亡,其中 36 例死于心血管疾病,包括脑卒中 14 例,缺血性心脏病 16 例,其他各种类型的心血管疾病 6 例。

2.2 两组患者 ApoA1/2 基因多态性与 HDL-C 水平比较 基因分型检测结果显示,ApoA1-75G/A 基因型:GG、GA、AA;ApoA1+83C/T 基因型:CC、CT、TT;ApoA2-256C/T 基因型:CC、CT、TT;PCR 扩增目的片段后,经琼脂糖凝胶电泳鉴定,选择条带清晰的扩增产物 15 μ L 进行基因测序验证。采用 BioEdit version5.0.6 软件查看测序结果,证实 ApoA1-75G/A、ApoA1+83C/T、ApoA2-256C/T 均存在多态性。两组患者基因型频率符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验,具有人群代表性($P>0.05$)。两组患者 ApoA1-75G/A 基因型与等位基因分布比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者 ApoA1+83C/T、ApoA2-256C/T 基因型与等位基因分布比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);死亡组患者 HDL-C 水平低于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 不同 ApoA1-75G/A 基因型患者 HDL-C 水平比较 ApoA1-75G/A 基因型 AA 患者 HDL-C 水平为(1.58 ± 0.10) mmol/L,高于基因型 GA 患者的(1.40 ± 0.11) mmol/L 和基因型 GG 患者的($1.24\pm$

0.13) mmol/L,差异均有统计学意义($F=75.915$, $P<0.001$)。ApoA1-75G/A 基因型 AA 患者、基因型 GA 患者和基因型 GG 患者 HDL-C 水平两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 心血管死亡与全因死亡的多因素 Logistic 回归分析 将心血管死亡与全因死亡作为结局变量,纳入两组比较 $P<0.05$ 的资料作为自变量,多因素 Logistic 回归分析结果显示,ApoA1-75G/A 基因型 GA、AA 及 HDL-C 均是心血管死亡与全因死亡的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

2.5 ApoA1-75G/A 基因多态性与 HDL-C 水平对心血管死亡与全因死亡的交互作用 单独 HDL-C 水平降低所致的 OR 为 5.691,单独 ApoA1-75G/A 基因突变所致的 OR 为 0.400,二者同时存在时,交互作用的 OR 为 5.333,且 γ 为 0.931,提示 ApoA1-75G/A 基因型 GA、AA 与 HDL-C 降低在心血管死亡与全因死亡中呈负向交互作用,即 ApoA1-75G/A 基因突变对心血管死亡与全因死亡的相关因素 HDL-C 水平降低的效应具有减弱作用;同时 $5.333>5.691\times0.400$,则 ApoA1-75G/A 基因突变与 HDL-C 水平降低交互作用符合超相乘模型。见表 4。

表 2 两组患者 ApoA1/2 基因多态性与 HDL-C 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	ApoA1-75G/A 基因型			ApoA1-75G/A 等位基因		ApoA1+83C/T 基因型			ApoA1+83C/T 等位基因	
		GG	GA	AA	G	A	CC	CT	TT	C	T
死亡组	61	59(96.72)	2(3.28)	0(0.00)	120(98.36)	2(1.64)	53(86.89)	6(9.84)	2(3.28)	112(91.80)	10(8.20)
存活组	288	245(85.07)	25(8.68)	18(6.25)	515(89.41)	61(10.59)	248(86.11)	34(11.81)	6(2.08)	530(92.01)	46(7.99)
χ^2/t			6.496			9.823			0.488		0.006
<i>P</i>			0.039			0.002			0.764		0.938

组别	<i>n</i>	ApoA2-256C/T 基因型			ApoA2-256C/T 等位基因		HDL-C(mmol/L)
		CC	CT	TT	C	T	
死亡组	61	56(91.80)	4(6.56)	1(1.64)	116(95.08)	6(4.92)	1.05 ± 0.19
存活组	288	256(88.89)	27(9.38)	5(1.74)	539(93.58)	37(6.42)	1.32 ± 0.14
χ^2/t			0.501			0.395	12.784
<i>P</i>			0.779			0.530	<0.001

表 3 心血管死亡与全因死亡的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	<i>P</i>
ApoA1-75G/A 基因型 GG	—	—	—	1.000	—	—
ApoA1-75G/A 基因型 GA	-0.647	0.206	9.855	0.524	0.449~0.611	<0.001
ApoA1-75G/A 基因型 AA	-0.310	0.103	9.064	0.733	0.635~0.847	<0.001
HDL-C	-0.768	0.225	11.642	0.464	0.283~0.761	<0.001

注:—表示无数据。

表 4 ApoA1-75G/A 基因多态性与 HDL-C 因素对心血管死亡与全因死亡的交互作用

ApoA1-75G/A 基因	HDL-C	死亡组 (n=61)	存活组 (n=288)	OR(95%CI)	P	βe	βeg	γ
无突变	正常	6	96	1.000	—	0.000	—	—
无突变	降低	53	149	5.691(2.355~13.753)	0.014	1.739	—	—
突变	正常	1	40	0.400(0.047~3.430)	0.466	0.913	—	—
突变	降低	1	3	5.333(0.480~59.309)	0.139	1.799	1.674	0.931

注：—表示无数据。

3 讨 论

目前,关于血脂与老年冠心病发病、病情严重程度及预后的报道较多,已明确血脂代谢异常在心血管死亡与全因死亡中起消极作用,但血脂指标较多,既往报道常集中于甘油三脂和低密度脂蛋白,关于 HDL-C 的研究较少。本研究发现,死亡组患者 HDL-C 水平低于存活组,提示 HDL-C 水平与老年冠心病患者心血管死亡和全因死亡有关。李明卓等^[11]研究显示,在血脂水平正常人群中,HDL-C 水平纵向升高是冠心病的独立保护因素。HDL-C 具有抗动脉粥样硬化作用,可将胆固醇从肝外转运至肝脏进行代谢,故 HDL-C 水平降低患者在长期生活中发生动脉粥样硬化的危险度增加,从而增加缺血性心脏病、脑卒中等等的发病风险^[12]。

ApoA1/2 是与 HDL-C 密切相关的载脂蛋白类型,其中 ApoA1 可激活卵磷脂-胆固醇酰基转移酶,促进胆固醇释放,是胆固醇逆向转运过程的核心组分;ApoA2 对胆固醇的影响目前尚存争议,部分观点认为,ApoA2 可强化 HDL-C 保护低密度脂蛋白被氧化的功能,预防动脉粥样硬化发生^[13]。部分资料显示,ApoA2 不利于 HDL-C 的转运和抗氧化作用,促进动脉粥样硬化发展^[14]。本研究发现,两组患者 ApoA1+83C/T、ApoA2-256C/T 基因型与等位基因分布比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),提示 ApoA1+83C/T、ApoA2-256C/T 基因多态性与心血管死亡和全因死亡无关。两组患者 ApoA1-75G/A 基因型与等位基因分布比较,差异有统计学意义($P<0.05$),表明 ApoA1-75G/A 基因多态性与心血管死亡和全因死亡有关。且 ApoA1-75G/A 基因型 AA 患者 HDL-C 水平高于基因型 GA 患者和基因型 GG 患者,说明携带 A 等位基因的冠心病患者 HDL-C 水平较高。DE LUIS 等^[15]研究发现,ApoA1-75G/A 基因多态性与饮食诱导的胰岛素抵抗有关,并获得了 A 等位基因携带者在低热量饮食后 HDL-C 水平升高的额外证据,本研究的观点与之存在相似之处。另一项研究显示,ApoA1-75G/A 与代谢综合征有关,未携带 A 等位基因的男性表现出高比例向心性肥胖、低水平 HDL-C 和高血糖,而肥胖、低水平 HDL-C 和高血糖

均可导致动脉粥样硬化,引发心血管死亡^[16]。PAN-DITH 等^[17]研究显示,ApoA1-75G/A 基因型在发生急性心肌梗死与未发生急性心肌梗死患者中比例相似,与急性心肌梗死无关,本研究结论与之不一致,一方面可能是因为种族、国度不同;另一方面是以急性心肌梗死为结局事件。本研究是以全因死亡与心血管死亡为结局事件,可能导致了研究结论不同,仍需后续纳入多种族、多国度人群进行进一步验证。

在以上研究基础上本研究还发现,ApoA1-75G/A 基因型 GA、AA 与 HDL-C 水平降低在心血管死亡与全因死亡中呈负向交互作用,即 ApoA1-75G/A 基因突变可减低因 HDL-C 水平降低对心血管死亡与全因死亡的影响效应,ApoA1-75G/A 基因突变与 HDL-C 水平降低的交互作用符合超相乘模型。分析其原因发现,ApoA1-75G/A 基因位于 ApoA1 基因启动子区的第 75 个碱基,相对于野生 GG 基因型,突变杂合子与突变纯合子中的 A 等位基因可能影响了转录因子与启动子的识别,使 ApoA1 基因转录活性降低,抑制了动脉粥样硬化的进程,进而对老年冠心病心血管死亡与全因死亡起保护作用,但其确切的机制需要更为系统和深入的研究证实。本研究也有一定局限性,如样本量小,研究对象人群来源国度单一,可能造成统计数据偏倚,缩小了研究成果适用范围,仍需后续多中心、多国度随机对照研究进一步验证。

综上所述,ApoA1/2 基因多态性、HDL-C 水平均与老年冠心病患者心血管死亡与全因死亡有关,且 ApoA1-75G/A 基因突变可减低因 HDL-C 水平降低对心血管死亡与全因死亡的影响效应,呈现出预后保护作用。

参考文献

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志,2020,35(9):833-854.

[2] GU X,LI Y,CHEN S,et al. Association of lipids with ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective cohort study among 267 500 Chinese[J]. Stroke,2019,50(12):3376-3384.

[3] XIE C,ZHU M,HU Y,et al. Effect of intensive and standard lipid-lowering therapy on the progression of

- stroke in patients with coronary artery syndromes; a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75(3): 222-228.
- [4] WEN J, HUANG Y, LU Y, et al. Associations of non-high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides and the total cholesterol/HDL-C ratio with arterial stiffness independent of low-density lipoprotein cholesterol in a Chinese population[J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(8): 1223-1230.
- [5] WIJARNPREECHA K, SCRIBANI M, RAYMOND P, et al. PNPLA3 gene polymorphism and overall and cardiovascular mortality in the United States[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(10): 1789-1794.
- [6] MARSTON N A, KAMANU F K, NORDIO F, et al. Predicting benefit from evolocumab therapy in patients with atherosclerotic disease using a genetic risk score: results from the FOURIER trial[J]. *Circulation*, 2020, 141(8): 616-623.
- [7] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 473-474.
- [8] FUNG K W, XU J, BODENREIDER O. The new international classification of diseases 11th edition: a comparative analysis with ICD-10 and ICD-10-CM[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2020, 27(5): 738-746.
- [9] CARBONE R G, PAREDI P, MONSELISE A, et al. New York Heart Association class associated with imaging is a prognostic mortality risk predictor in interstitial lung diseases[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(17): 9012-9021.
- [10] 夏伟, 袁东超, 张哲, 等. 基于数学模型加拿大心绞痛严重程度分级与 SAQ、SF12 的相关性研究[J]. *中华中医药学* 刊, 2014, 32(9): 2167-2169.
- [11] 李明卓, 孙秀彬, 王春霞, 等. 血脂正常人群 HDL-C 纵向变化与冠心病的关联性分析: 一项回顾性队列研究[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2019, 57(8): 110-116.
- [12] KUUSISTO S, HOLMES M V, OHUKAINEN P, et al. Direct estimation of HDL-mediated cholesterol efflux capacity from serum[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(8): 1042-1050.
- [13] WANG X, WANG Z, LI B, et al. Prognosis evaluation of universal acute coronary syndrome: the interplay between SYNTAX score and ApoB/ApoA1[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 293.
- [14] BALLING M, AFZAL S, VARBO A, et al. VLDL Cholesterol Accounts for one-half of the risk of Myocardial infarction associated with ApoB-containing lipoproteins[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(23): 2725-2735.
- [15] DE LUIS D, IZAOLA O, PRIMO D, et al. Role of rs670 variant of APOA1 gene on metabolic response after a high fat vs. a low fat hypocaloric diets in obese human subjects[J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(3): 249-254.
- [16] DE LUIS D A, IZAOLA O, PRIMO D, et al. Implication of the rs670 variant of APOA1 gene with lipid profile, serum adipokine levels and components of metabolic syndrome in adult obese subjects[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(1): 407-411.
- [17] PANDITH A A, BHAT I A, NIYAZ I, et al. Association of APOA1-75G/A and +83C/T polymorphic variation with acute coronary syndrome patients in Kashmir (India)[J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2021, 13(2): 109-115.
- (收稿日期: 2021-11-29 修回日期: 2022-05-15)
- (上接第 2509 页)
- of patients with acute cerebral infarction[J]. *Stroke Nerv Dis*, 2019, 23(11): 331-335.
- [8] 苏日罕, 包亮. 急性重度颈脊髓损伤患者临床特征及早期死亡的危险因素分析[J]. *颈腰痛杂志*, 2021, 42(4): 466-469.
- [9] 练皎, 刘文科. 中重度颅脑损伤患者 28 d 死亡影响因素分析及 NLR 联合 GCS 评分对其 28 d 死亡预测价值[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(3): 101-106.
- [10] 王涛丽, 顾兵, 李华南, 等. 急性脊髓损伤后的炎症反应及其抗炎治疗[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(4): 452-457.
- [11] 张小兵, 高亮, 吉宋泉, 等. 中性粒细胞-淋巴细胞比值在颅脑损伤预后评估中的作用[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2020, 25(7): 441-443.
- [12] ZHAO J L, DU Z Y, YUAN Q, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the 6-month outcome of patients with traumatic brain injury: a retrospective study[J]. *World Neurosurg*, 2019: S1878-8750(18)32930-9.
- [13] SCHACHTRUP C, RYU J K, HELMRICK M, et al. Fibrinogen triggers astrocyte scar formation by promoting the availability of active TGF- β after vascular damage[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(17): 5843-5854.
- [14] LIU J M, LAN M, ZHOU Y, et al. Serum concentrations of fibrinogen in patients with spinal cord injury and its relationship with neurologic function[J]. *World Neurosurg*, 2017, 106: 219-223.
- [15] 温志超, 罗敏, 龙新华, 等. 急性脊髓损伤血清纤维蛋白原水平与神经功能保留关系的初步探讨[J]. *实用临床医学*, 2020, 21(5): 32-34.
- [16] 蔡正强, 彭兰林, 陈政, 等. 骨折后患者应激水平对凝血功能变化与骨折愈合进度的影响[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2017, 19(4): 353-356.
- [17] 秦建英, 陈清汉. 胸椎压缩性骨折伴脊髓损伤患者血清 Fbg, TNF- α , Neuritin 水平与神经功能的关系[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(6): 540-544.
- (收稿日期: 2021-11-24 修回日期: 2022-06-08)