

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.06.008

文章编号: 1005-8982(2017)06-0038-06

临床研究·论著

## CETP 基因多态性及单倍型与蒙古族人群 原发性高血压的关系\*

牛淑冬<sup>1</sup>,陶晓明<sup>2</sup>,李宇<sup>1</sup>,刘勇跃<sup>3</sup>,王建<sup>3</sup>,丛明宇<sup>1</sup>,周文郁<sup>2</sup>,邱长春<sup>4</sup>

(1.齐齐哈尔医学院 基础医学院,黑龙江 齐齐哈尔 161006;2.中国医学科学院 基础医学院,北京 100005;  
3.内蒙古自治区通辽市疾病控制和预防中心 流行病学教研室,内蒙古 通辽 028099;  
4.齐齐哈尔医学院 医药科学研究院,黑龙江 齐齐哈尔 161006)

**摘要:目的** 分析胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 基因 TaqIB、D442G、I405V 多态性及其单倍型与中国蒙古族人群原发性高血压 (EH) 的相关性。**方法** 从内蒙古自治区随机选取高血压患者 883 例、健康对照 1044 例进行病例对照研究。应用聚合酶链反应 (PCR) 和 PCR 产物直接测序法鉴定多态性位点的基因型,采用 Haploview 进行 Hardy-Weinberg 平衡和单倍型分析。**结果** TaqIB、D442G、I405V 基因型及等位基因的分布在 EH 组与对照组比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ );但 B2-G、B2-G-I 单倍型在 EH 组中的分布频率低于对照组[B2-G:OR=0.359 95%CI:0.188,0.689)  $P=0.001$ ;B2-G-I:OR=0.329 95%CI:0.157,0.691)  $P=0.002$ ]。**结论** 在中国内蒙古自治区蒙古族人群中,CETP 基因 TaqIB、D442G、I405V 3 个位点的突变不能独立影响 EH 发病风险,但单倍型 B2-G、B2-G-I 携带者的 EH 发病风险显著降低,可能是降低该人群 EH 易感性的保护性因素。

**关键词:** 原发性高血压;胆固醇酯转运蛋白基因;基因多态性;单倍型;蒙古族

**中图分类号:** R544.1

**文献标识码:** A

## Associations of CETP gene polymorphisms and haplotypes with essential hypertension in Chinese Mongolian population\*

Shu-dong Niu<sup>1</sup>, Xiao-ming Tao<sup>2</sup>, Yu Li<sup>1</sup>, Yong-yue Liu<sup>3</sup>, Jian Wang<sup>3</sup>,  
Ming-yu Cong<sup>1</sup>, Wen-yu Zhou<sup>2</sup>, Chang-chun Qiu<sup>4</sup>

(1. College of Basic Medical Sciences, Qiqihar Medical University, Qiqihar, Heilongjiang 161006, China; 2. Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China; 3. Department of Epidemiology, Tongliao Center for Disease Control and Prevention, Tongliao, Inner Mongolia Autonomous Region 028099, China; 4. Research Institute of Medical Pharmacy, Qiqihar Medical University, Qiqihar, Heilongjiang 161006, China)

**Abstract: Objective** To explore the associations of cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene TaqIB, D442G and I405V polymorphisms and haplotypes with essential hypertension (EH) in Chinese Mongolian population. **Methods** In this case-control study, 883 hypertensive patients (EH group) and 1,044 normal controls (control group) were randomly selected from the Inner Mongolia Autonomous Region, China. Polymerase chain reaction (PCR) and direct sequencing of PCR product were used to identify the genotypes. Hardy-Weinberg (H-W) equilibrium and haplotypes distribution were analyzed using the Haploview software.

收稿日期:2016-03-31

\* 基金项目:国家自然科学基金 (No:31440054、31371208);美国中华医学基金 (No:CMB96-657);北京市自然科学基金重点项目 (No:7001004)

[通信作者] 邱长春, E-mail: changchun\_qiu@163.com; Tel: 0452-2663389

**Results** There were no significant differences in the distributions of the alleles or genotypes of TaqIB, D442G or 1405V between the EH group and the control group ( $P > 0.05$ ); while the distribution frequencies of B2-G and B2-G-I haplotypes were significantly lower in the EH group than in the control group [B2-G: OR = 0.359 (95% CI: 0.188, 0.689),  $P = 0.001$ ; B2-G-I: OR = 0.329 (95% CI: 0.157, 0.691),  $P = 0.002$ ].

**Conclusions** The TaqIB, D442G and 1405V polymorphisms of the CETP gene could not independently affect the risk of developing EH in Mongolian population, while B2-G and B2-G-I haplotypes obviously decrease the susceptibility to EH and may be protective factors for the development of EH in Mongolian population.

**Keywords:** cholesteryl ester transfer protein gene; essential hypertension; polymorphism; haplotype; Mongolian population

人类胆固醇酯转移蛋白 cholesteryl ester transfer protein, CETP) 基因位于第 16 号染色体长臂 (16q12-21), 长约 25 kb, 包含 16 个外显子和 15 个内含子。研究表明, CETP 基因中有多个多态性位点可能与脑卒中、冠状动脉粥样硬化性心脏病等心血管疾病相关<sup>[1-2]</sup>。目前关于 CETP 基因多态性及其血浆水平与三酰甘油 (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) 等血脂水平改变的相关性研究较多<sup>[3-4]</sup>, 但 CETP 基因多态性对于心血管疾病另一主要风险因素——高血压的影响却鲜见报道。本课题以原发性高血压 (essential hypertension, EH) 发病率高居我国各民族第 3 位 (20.22%) 的内蒙古自治区蒙古族人群为研究对象, 经年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、吸烟、饮酒、血脂水平等混杂因素调整, 应用多因素 Logistic 回归分析, 观察 CETP 基因常见多态性位点 TaqIB、D442G、1405V 与 EH 的相关性, 旨在探讨 CETP 基因多态性对我国蒙古族人群 EH 易感性的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究获得中国医学科学院及齐齐哈尔医学院医学伦理委员会的批准和受试者的知情同意, 以内蒙古自治区通辽市科左后旗 32 个自然村作为研究现场, 随机抽取年龄  $\geq 40$  岁, 且  $\geq 3$  代无异族通婚史的常住蒙古族人为研究对象, 经问卷调查和体格检查, 纳入高血压患者 883 例 (男性 453 例, 女性 430 例), 健康对照 1044 例 (男性 372 例, 女性 672 例)。

高血压患者纳入标准以 1999 年世界卫生组织/国际高血压联盟制定的高血压诊断标准为依据<sup>[5]</sup>: ①患者之间无血缘关系; ②发病年龄  $< 60$  岁; ③收缩压 (systolic blood pressure, SBP)  $\geq 140$  mmHg 和 / 或

舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)  $\geq 90$  mmHg; ④根据详细询问病史、体格检查和实验室检查, 排除继发性高血压、糖尿病及肝、肾疾病患者。

对照组纳入标准: 按年龄、性别与地区匹配的原则, 选择无血缘关系的血压正常受试者。① SBP  $< 130$  mmHg, DBP  $< 80$  mmHg; ②对照组受试者与 EH 组受试者性别相同, 年龄差别  $< 5$  岁, 近 5 年居住在同一自然村; ③根据病史、体格检查和实验室检查, 排除糖尿病及肝、肾疾病患者。

### 1.2 人体测量与生化检测

人体测量指标包括 SBP、DBP、身高、体重、腰围和臀围。计算 BMI、腰臀围比 (waist-hip ratio, WHR)。BMI = 体重 / 身高<sup>2</sup> ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), WHR = 腰围 (cm) / 臀围 (cm)。血压测量按照国际标准化方法, 使用台式汞柱血压计, 每位研究对象连续测量血压 3 次, 取平均值作为被测对象的血压值。血液样本收集与生化指标测定: 空腹抽取静脉血 5 ml 置于 10 ml 抗凝管中 (含 1 ml 2% EDTA- $\text{Na}_2$ ), 用于测定血液生化指标及基因组 DNA 提取; 采用酶法自动生化仪 ErbaXL-300 (德国 Diagnostics Mannheim GmbH 公司) 测定血浆总胆固醇 (total cholesterol, TC)、TG、HDL-C、LDL-C 水平。

### 1.3 全血基因组 DNA 提取及基因型鉴定

采用离心柱型试剂盒法 (TIANamp blood DNA midi kit, 北京天根生化科技有限公司), 从白细胞中提取基因组 DNA (OD260/OD280 约为 1.80), 置于  $-20^\circ\text{C}$  冰箱冷冻保存备用。应用聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) (PCR 仪: MyCycler Thermal Cycler, 美国 Bio-Rad 公司) 和 PCR 产物直接测序 (BGI 北京 LifeTech 公司) 鉴定 TaqIB、D442G、1405V 基因型。PCR 反应引物序列见表 1。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 用独立样本  $t$  检验, 方差

表 1 CETP 基因多态性位点引物序列

多态性位点	定位	引物序列
TaqIB	第 1 内含子	正向:5'- CACTAGCCCAGAGAGAGGAGTGCC- 3'
		反向:5'- CTGAGCCCAGCCGCACACTAA- 3'
D442G	外显子 15	正向:5'- TCATGAACAGCAAAGGCGTGAGCCTCTCCG- 3'
		反向:5'- AGCCAAGCTGGTAGAGGCCCTCTGTCTGT- 3'
I405V	外显子 14	正向:5'- CTCACCATGGGCATTTGATTGCAGAGCAGCTCCGACTCC- 3'
		反向:5'- AAAGGTGAAATGGGAAGCTCTGTGAGCCTCGG- 3'

不齐采用 *t* 检验,对明显偏态分布的变量先进行算术平方根转换。等位基因、基因型、单倍型频率的比较用  $\chi^2$  检验。Hardy-Weinberg 平衡和单倍型分析采用 Haploview 软件。应用 Logistic 回归分析进行混杂因素调整及基因型与血压水平关系分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

EH 组与对照组的吸烟者比率、饮酒者比率、BMI、WHR、SBP、DBP 及血浆 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。其中,EH 组的吸烟者比率、饮酒者比率、BMI、WHR、SBP、DBP、TC、TG、LDL-C 水平高于对照组,而 HDL-C 水平低于对照组。见表 2。

### 2.2 两组基因型与等位基因频率分布比较

TaqIB 的 3 种基因型 (B1B1、B1B2、B2B2) 和 I405V 的 3 种基因型 (II、IV、VV) 在 EH 组和对照组中均有分布;而 D442G 多态性位点只有 DD 和 DG 基因型,在整个人群中,均无 GG 突变纯合子携带者。3 个位点的基因型及等位基因的分布频率在 EH 组与对照组比较,经  $\chi^2$  检验,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 3),按性别分组及应用二分类回归分析,校正年龄、性别、体重指数、吸烟、饮酒、血脂水平后差异无统计学意义。

### 2.3 两组单倍型分布频率比较

将 TaqIB、D442G、I405V 3 个位点两两组合,观察其分布频率及在 EH 组与对照组中的分布差异。结果表明,TaqIB-D442G 4 种单倍型分布频率均  $> 1\%$ ,其分布频率由高至低依次为 B1-D (57.5%)、B2-

表 2 两组患者临床特征和生化指标比较

组别	年龄 (年, $\bar{x} \pm s$ )	吸烟者比率 /%	饮酒者比率 /%	BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	WHR ( $\bar{x} \pm s$ )	SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )
对照组 (n=1044)	42.29 $\pm$ 11.36	42.0	25.8	21.69 $\pm$ 3.12	0.85 $\pm$ 0.06	112.77 $\pm$ 8.94
EH 组 (n=883)	52.09 $\pm$ 12.15	48.4	45.8	23.03 $\pm$ 3.7	0.89 $\pm$ 0.07	153.05 $\pm$ 23.92
<i>t</i> / <i>F</i> / $\chi^2$ 值	18.276	7.693	84.085	8.625	13.507	47.320
<i>P</i> 值	0.000	0.006	0.000	0.000	0.000	0.000

  

组别	DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
对照组 (n=1044)	75.20 $\pm$ 6.13	3.56 $\pm$ 1.06	0.97 $\pm$ 0.30	0.98 $\pm$ 0.31	1.94 $\pm$ 0.90
EH 组 (n=883)	96.72 $\pm$ 10.84	3.99 $\pm$ 1.21	1.16 $\pm$ 0.46	0.95 $\pm$ 0.18	2.15 $\pm$ 1.01
<i>t</i> / <i>F</i> / $\chi^2$ 值	54.643	8.314	10.887	2.537	4.825
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.011	0.000

表 3 两组 CETP 基因型与等位基因频率分布比较 (例 %)

组别	TaqIB			D442G				
	B1B1	B1B2	B2B2	B1	B2	DD	DG	GG
对照组 (n=1044)	326 (31.2)	553 (53.0)	165 (15.8)	1205 (57.7)	883 (42.3)	980 (93.9)	64 (6.1)	0 (0.0)
EH 组 (n=883)	303 (34.3)	457 (51.8)	123 (13.9)	1063 (60.2)	703 (39.8)	843 (95.5)	40 (4.5)	0 (0.0)
$\chi^2$ 值		2.658		2.433		2.399		
<i>P</i> 值		0.265		0.119		0.121		

续表 3

基因型	D442G				I405V			
	D	G	II	IV	VV	I	V	
对照组 $n=1\ 044$	2024 (96.9)	64 (3.1)	278 (26.6)	628 (60.2)	138 (13.2)	1184 (56.7)	904 (43.3)	
EH 组 $n=883$	1726 (97.7)	40 (2.3)	248 (28.1)	512 (58.0)	123 (13.9)	1008 (57.1)	758 (42.9)	
$\chi^2$ 值	2.333				0.932		0.054	
$P$ 值	0.127				0.628		0.816	

注:基因型、等位基因频率表示方法:基因型或等位基因数 (%)

D (39.8%)、B1-G (1.4%)、B2-G (1.3%); TaqIB-I405V 4 种单倍型分布频率均 >1%, 其分布频率依次为 B1-I (44.5%)、B2-V (28.6%)、B1-V (14.6%)、B2-I (12.4%); D442G-I405V 有 3 种单倍型分布频率均 >1%, 其分

布频率依次为 D-I (54.4%)、D-V (42.8%)、G-I (2.0%)。以上各种单倍型中, B2-G 单倍型在 EH 组与对照组中的分布频率比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), EH 组的分布频率低于对照组。见表 4。

表 4 CETP 基因单倍型分布频率比较 (例 %)

单倍型	对照组 $n=1\ 044$	EH 组 $n=883$	$\chi^2$ 值	$P$ 值	OR	95%CI	
						下限	上限
TaqIB-D442G							
B1-D	1 180 (56.5)	1 035 (58.6)	1.716	0.190	1.089	0.958	1.239
B1-G	25 (1.2)	28 (1.6)	1.063	0.303	1.329	0.772	2.288
B2-D	844 (40.4)	691 (39.1)	0.668	0.414	0.947	0.832	1.078
B2-G	39 (1.9)	12 (0.7)	10.347	0.001	0.359	0.188	0.689
TaqIB-D442G-I405V							
B1-D-I	885 (42.4)	780 (44.2)	1.239	0.266	1.075	0.946	1.222
B1-D-V	295 (14.2)	255 (14.4)	0.076	0.783	1.026	0.856	1.229
B1-G-I	19 (0.9)	24 (1.4)	1.749	0.186	1.500	0.819	2.748
B2-D-I	248 (11.9)	195 (11.0)	0.656	0.418	0.921	0.755	1.124
B2-D-V	596 (28.5)	496 (28.1)	0.099	0.753	0.978	0.849	1.125
B2-G-I	32 (1.5)	9 (0.5)	9.512	0.002	0.329	0.157	0.691

TaqIB-D442G-I405V 组合的 6 种单倍型分布频率均 >1%, 其分布频率由高至低依次为 B1-D-I (43.2%)、B2-D-V (28.3%)、B1-D-V (14.3%)、B2-D-I (11.5%)、B1-G-I (1.1%)、B2-G-I (1.1%)。其中 B2-G-I 在 EH 组与对照组中的分布频率比较 ( $P<0.05$ ), 差异有统计学意义, EH 组中的分布频率低于对照组。见表 4。

### 3 讨论

心脑血管疾病是人类首位死亡原因。前瞻性流行病学调查结果显示,罹患心脑血管疾病的危险性不仅取决于个体具有某一危险因素的严重程度,更取决于个体同时具有危险因素的数目<sup>[6]</sup>,危险因素的数目和严重程度共同决定个体发生心脑血管疾病的危险程度。多种危险因素的共同作用称为多重危险因素的

综合危险。高血压、血脂异常(包括低 HDL-C、LDL-C、TC、TG 水平升高等)是主要的心血管危险因素<sup>[7]</sup>,且在疾病发生、发展的过程中,高血压与血脂异常相互作用,提高心脑血管疾病的发病风险。作为目前唯一已知具有胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)功能的蛋白质, CETP 因其对于体内脂质转运及脂蛋白组成的重要影响,而得到广泛的关注和研究。然而一项关于 CETP 抑制剂的研究发现, CETP 基因多态性可能与 EH 发病风险相关<sup>[8]</sup>,因此, CETP 基因多态性在影响血脂水平的同时是否也影响血压水平成为一个令人关注的问题。

#### 3.1 TaqIB、D442G、I405V 多态性及其种族差异性

大量研究表明, CETP 基因启动子区、内含子区、外显子区、3' 调控区的多个多态性位点可能与 CETP



表达水平、血脂水平及心血管疾病风险相关<sup>[1,3]</sup>。

TaqIB rs708272) 是第 1 内含子第 277 位核苷酸的 G/A 突变, 该突变导致 Taq IB 酶切识别位点消失。具有酶切位点的等位基因称为 B1, 而失去酶切位点的等位基因则称为 B2。该突变在各种族人群中普遍存在, 如美国白人分布频率为 0.42<sup>[9]</sup>, 日本人为 0.39<sup>[10]</sup>, 中国台湾地区人群为 0.42<sup>[11]</sup>。本研究结果显示, 内蒙古自治区蒙古人群分布频率为 0.41; D442G (rs2303790) 是外显子 15 第 55 个核苷酸碱基的 A/G 突变, 导致 CETP 第 422 位天冬氨酸 aspartic acid, Asp) 被甘氨酸 Glycine, Gly) 取代。该突变以杂合子的个体较为多见, 且在亚洲人群中较为常见, 而在欧美白人尚未见报道。亚洲人群中, 又以日本人群分布频率最高, 一般群体可达 0.08<sup>[12]</sup>, 而中国汉族一般人群约为 0.02<sup>[13]</sup>。本研究结果显示, 内蒙古自治区蒙古人群突变率约为 0.03; I405V 为 CETP 基因第 14 外显子第 405 密码子中的 A/G 突变, 该突变导致表达产物异亮氨酸 Isoleucine, I) 变为缬氨酸 Valine, V), 405V 等位基因的频率在非裔美国人群和亚洲人群的分布分别为 0.61 和 0.62, 白种人为 0.32<sup>[14]</sup>。本项研究结果显示, 内蒙古自治区蒙古人群突变率为 0.43。

### 3.2 TaqIB、D442G、I405V 多态性与原发性高血压

2010 年, SCHECHTER 等<sup>[8]</sup>通过对 1998~2003 年搜集的 CETP 多态性研究资料的分析发现, CETP 基因 I405V 突变引起 CETP 活性降低、血清 HDL-C 水平升高, 并可显著降低高血压风险。根据文献检索的结果, 这是首次关于 CETP 基因多态性与 EH 的相关性的报道。本研究选择 TaqIB、D442G、I405V 3 个常见多态性位点进行与 EH 相关性的分析, 结果显示, TaqIB、D442G、I405V 与中国蒙古族 EH 无关。由于 CETP 基因型与表型之间的关联可能受吸烟、饮酒、性别等因素的影响<sup>[15]</sup>, 本研究应用二分类回归分析校正年龄、性别、体重指数、吸烟、饮酒、血脂水平, 结果表明, TaqIB、D442G、I405V 基因型及等位基因分布在 EH 组与对照组比较, 差异无统计学意义, 提示上述多态性位点的突变不能独立影响蒙古族人群 EH 发病风险。

### 3.3 TaqIB、D442G、I405V 单倍型与原发性高血压

大量基因关联研究显示, 在 EH 等多基因复杂疾病的病因学研究中, 单个位点多态性的作用可能会由于其他与之连锁不平衡的位点的影响而被混淆, 连锁不平衡分析及单倍型分析对于基因型 - 表型的

关联研究可能会更为有效。本研究结果显示, 在 EH 组与对照组, TaqIB 与 D442G、TaqIB 与 I405V 均存在较弱的连锁不平衡, D442G 与 I405V 则有中度的连锁不平衡, 因此, 本研究分析 3 个位点的两两组合单倍型和 3 位点单倍型对 EH 易感性的影响, 结果表明, 单倍型 B2-G、B2-G-I 携带者 EH 发病风险降低, 可能是降低 EH 易感性的保护性因素。

目前, CETP 基因多态性降低 EH 发病风险的机制还不清楚, 推测可能与下述因素有关: ① CETP 基因多态性导致内皮细胞内 CETP 表达水平降低, 对内皮细胞的功能起到保护性调节作用; ② CETP 基因多态性改变血脂水平及其各成分的比例、结构, 具有抗动脉硬化作用, 进而保护动脉管壁的弹性和对血压的缓冲功能<sup>[8]</sup>。

近年来, 大量证据显示, 遗传性 CETP 低水平具有调脂及降低心、脑血管疾病风险的效应。因此, CETP 抑制剂已成为心血管系统新药开发的热点<sup>[16]</sup>。尽管 CETP 抑制剂可提高 HDL-C 水平, 降低 LDL-C 水平, 但是关于 CETP 抑制剂是否能降低动脉粥样硬化和心血管疾病发病率, 目前仍有争议。有研究表明, CETP 抑制剂的调脂效果与 CETP 基因多态性应相关, 但 CETP 基因多态性与血压的相关性尚不确定<sup>[8,17]</sup>。通过了解 CETP 抑制剂的临床效应与 CETP 基因多态性的关系, 可进一步明确 CETP 抑制剂的疗效和临床应用范围。因此 CETP 基因多态性与血脂、血压的相关性不仅是心血管疾病病因学研究的内容之一, 也是 CETP 抑制剂临床应用的重要理论支撑。

本研究以人口流动性小、遗传背景单纯、稳定, 生活环境及生活习惯一致的内蒙古自治区蒙古族人群为研究对象, 降低人群分层的影响, 可有效提高研究结果的准确性。对照组血压 <130/80 mmHg, 可降低选择性偏倚, 保证结果的准确性。但由于 B2-G 和 B2-G-I 在人群中分布频率较低, 拟在进一步研究中扩大研究位点的范围, 并分析各位点的联合效应, 以期更深入的了解 CETP 基因多态性与 EH 的关系。

### 参 考 文 献:

- [1] MAKEEVA O A, SLEPTSOV A A, KULISH E V, et al. Genomic study of cardiovascular continuum comorbidity[J]. Acta Naturae, 2015, 7(3): 89-99.
- [2] CHU W C, AZIZ A F, NORDIN A J, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with coronary artery disease in the

- multi-ethnic malaysian population[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 22(6): 1557-1628.
- [3] ELLMAN N, KESWELL D, COLLINS M, et al. Ethnic differences in the association between lipid metabolism genes and lipid levels in black and white South African women[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(2): 311-317.
- [4] JEENDUANG N, PORNTADAVITY S, NUINOON M, et al. Studies of the CETP TaqIB and ApoE polymorphisms in southern Thai subjects with the metabolic syndrome[J]. *Biochem Genet*, 2015, 53(7/8): 184-199.
- [5] World Health Organization, International Society of Hypertension. 1999 World Health Organization / International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension[J]. *J Hypertens*, 1999, 17: 151-183.
- [6] 邓阳生, 刘全未, 赵增光. 原发性高血压患者心血管风险水平分层研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(4): 133-137.
- [7] World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension[J]. *Journal of Hypertension*, 2003, 21(11): 1983-1992.
- [8] SCHECHTER C B, BARZILAI N, CRANDALL J P, et al. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) genotype and reduced CETP levels associated with decreased prevalence of hypertension[J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(6): 522-526.
- [9] THOMPSON J F, LIRA M E, DURHAM L K, et al. Polymorphisms in the CETP gene and association with CETP mass and HDL levels[J]. *Atherosclerosis*, 2003, 167: 195-204.
- [10] OKUMURA K, MATSUI H, KAMIYA H, et al. Differential effect of two common polymorphisms in the cholesteryl ester transfer protein gene on low density lipoprotein particle size[J]. *Atherosclerosis*, 2002, 161(2): 425-431.
- [11] HSU L A, KO Y L, HSU K H, et al. Genetic variations in the cholesteryl ester transfer protein gene and high density lipoprotein cholesterol levels in Taiwanese Chinese[J]. *Hum Genet*, 2002, 110(1): 57-63.
- [12] ARAI H, YAMAMOTO A, MATSUJAWA Y, et al. Polymorphisms in four genes related to triglyceride and HDL-cholesterol levels in the general Japanese population in 2000[J]. *Atheroscler Thromb*, 2005, 12(5): 240-250.
- [13] ZHENG K, ZHANG S, ZHANG L, et al. Carriers of three polymorphisms of cholesteryl ester transfer protein gene are at increased risk to coronary heart disease in a Chinese population[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 103(3): 259-265.
- [14] PADMAJA N, RAVINDRA K M, SOYA S S, et al. Common variants of cholesteryl ester transfer protein gene and their association with lipid parameters in healthy volunteers of tamilian population[J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 375(1/2): 140-146.
- [15] FREEMAN D J, SAMANI N F, WILSON V, et al. A polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene predicts cardiovascular events in non-smokers in the west of scotland coronary prevention study[J]. *European Heart Journal*, 2003, 24(20): 1833-1842.
- [16] FILIPPATOS T D, KLOURAS E, BARKAS F, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors: challenges and perspectives[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(8): 27-33.
- [17] REECHA S, AROON D H, LIAM S, et al. Separating the mechanism-based and off-target actions of CETP-inhibitors using CETP gene polymorphisms[J]. *Circulation*, 2010, 121(1): 52-62.

(童颖丹 编辑)