

循证医学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000436

ABCA1 基因 R1587K 多态性与冠心病遗传易感性的系统评价

董 渊¹, 冉启军², 魏泽红¹, 邓小冬³, 聂倩云¹, 唐任宽¹

(1. 重庆医科大学基础医学院法医学教研室, 重庆 400016; 2. 四川省宣汉县人民医院心内科, 宣汉 636150; 3. 川北医学院法医学系, 南充 637000)

【摘要】目的:探讨三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 基因 R1587K 多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD) 遗传易感性的关系。**方法:**计算机检索 PubMed、Web of Science、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库和维普数据库, 检索时间截止 2014 年 7 月, 获取有关 ABCA1 基因 R1587K 多态性与冠心病遗传易感性的病例-对照研究。以 OR 值及其 95%CI 为效应指标, 运用 Stata 11.0 软件在异质、同质、显性和隐性遗传模式下进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 5 个研究(实验组 2 032 例和对照 11 492 例)。Meta 分析结果显示 ABCA1 基因 R1587K 多态性与冠心病遗传易感性在异质和显性遗传模式下均存在明显的统计学意义(异质模式: $OR=1.140, 95\%CI=1.028\sim 1.266, P_{OR}=0.014$; 显性模式: $OR=1.124, 95\%CI=1.017\sim 1.243, P_{OR}=0.022$); 按种族进行亚组分析其结果显示该遗传易感性在高加索人群中较显著。**结论:**ABCA1 基因 R1587K 多态性可能与高加索人群冠心病遗传易感性有关, 需开展更多高质量、大样本的随机对照试验加以验证。

【关键词】三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 A1; 单核苷酸多态性; 遗传易感性; 冠心病; Meta 分析

【中图分类号】R541.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-08-11

Association between ABCA1 gene R1587K polymorphism and coronary heart disease susceptibility: a systematic review

Dong Yuan¹, Ran Qijun², Wei Zehong¹, Deng Xiaodong³, Nie Qianyun¹, Tang Renkuan¹

(1. Department of Forensic Medicine, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University;

2. Department of Cardiology, the People's Hospital of Xuanhan County;

3. Department of Forensic Medicine, North Sichuan Medical College)

【Abstract】Objective: To investigate the association between ATP binding cassette transporter A1(ABCA1) gene R1587K polymorphism and coronary heart disease susceptibility. **Methods:** Literature was retrieved in electronic databases covering PubMed, Web of Science,

作者介绍:董 渊, Email: dongmaoyuan.2008@163.com, 研究方向: 法医病理学。

通信作者:唐任宽, Email: renktang2013@163.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150112.1646.001.html> (2015-01-12)

CNKI, WanFang and VIP up to Jun, 2014 to collect the case-control studies on ABCA1 gene R1587K polymorphism and coronary heart disease susceptibility. The odds ratios(ORs) and 95% confidence intervals(CIs) were taken as the effect indexes, either the fixed or random effect model was applied to conduct

[14] 帅 彤, 赵 姣, 曾雅兰, 等. 2.4mm 透明角膜切口白内障超声乳化术源性散光观察[J]. 临床眼科杂志, 2013, 21(5): 406-408.

[15] 程 芳. 2 种透明角膜切口白内障术后角膜散光的比较[J]. 医学检验, 2012(8): 74-75.

[16] 赵刚平, 车敬斌, 余建洪, 等. 白内障微切口同轴超声乳化联合 MI60 型人工晶状体植入的临床疗效观察[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(17): 7763-7766.

[17] 林英杰, 梁先军, 何锦贤, 等. 同轴微切口白内障超声乳化术后角膜散光的临床观察[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(7): 1464-1466.

[18] 徐涤非, 杨 洪. 同轴微切口超声乳化术治疗白内障的临床应用价值分析[J]. 吉林医学, 2013, 34(3): 415-416.

[19] 陈拥军, 苏 龙, 田 芳, 等. 同轴微切口超声乳化系统在白内障

手术中的临床应用[J]. 眼科新进展, 2012, 32(3): 260-262, 266.

[20] 徐 萌. 1.8 mm 同轴微切口白内障超声乳化联合人工晶状体植入术的临床研究[D]. 长春: 吉林大学, 2012.

[21] Berdahl JP, DeStafeno JJ, Kim T. Corneal wound architecture and integrity after phacoemulsification evaluation of coaxial, microincision coaxial, and microincision bimanual techniques[J]. J Cataract Refract Surg, 2007, 33(3): 510-515.

[22] Masket S, Wang L, Belani S. Induced astigmatism with 2.2- and 3.0-mm coaxial phacoemulsification incisions[J]. J Refract Surg, 2009, 25(1): 21-24.

(责任编辑: 唐宗顺)

Meta-analysis by Stata 11.0 software in heterozygote, homozygote, dominant, and recessive genetic models, respectively. **Results:** A total of 5 case-control studies were identified, involving 2 032 cases and 11 492 controls. The current Meta-analysis showed that the ABCA1 gene R1587K polymorphism was significantly associated with coronary heart disease under homozygote and dominant genetic model (homozygote: $OR=1.140$, $95\%CI=1.028\sim 1.266$, $P_{OR}=0.014$; dominant: $OR=1.124$, $95\%CI=1.017\sim 1.243$, $P_{OR}=0.022$). Subgroup analysis results by ethnicity were significantly associated with Caucasian. **Conclusion:** The current Meta-analysis suggests that ABCA1 gene R1587K polymorphism might be associated with coronary heart disease susceptibility in Asian. Further studies are needed to validate the above conclusion.

[Key words] ATP binding cassette transporter A1; single nucleotide polymorphism; genetic susceptibility; coronary heart disease; Meta-analysis

流行病学研究表明冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 发生与血浆胆固醇水平有高度相关^[1]。三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 是细胞膜上一种重要胆固醇流出调节蛋白, 其介导细胞内胆固醇外流是胆固醇逆向转运的起始环节, ABCA1 正常表达可平衡细胞内外胆固醇水平, 因此 ABCA1 蛋白对维持细胞内外的胆固醇平衡、调节血脂以及防止动脉粥样硬化的发生可能具有重要意义^[2]。文献^[3]报道 ABCA1 基因的一些常见单核苷酸多态性可导致外周组织细胞内脂质流出减少, 从而发生 CHD 的风险显著增高, 其中 R1587K 是 ABCA1 基因常见多态性之一。近年来诸多研究报道了 ABCA1 基因 R1587K 多态性与冠心病遗传易感性, 但各研究结论并不完全一致^[2,4]。本文采用系统评价和 Meta 分析方法探讨 ABCA1 基因 R1587K 多态性与冠心病遗传易感性的关系。

1 资料与方法

1.1 文献检索和文献纳入标准

以 ATP 结合盒转运子 A1、单核苷酸多态性、冠心病等为主题词, 检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库和维普数据库; 以 ABCA1 or ATP binding cassette transporter A1、polymorphisms or SNPs or mutation or variant or variation、coronary atherosclerotic heart disease or coronary heart disease or coronary artery disease or myocardial infarction 等为主题词, 检索 PubMed、Web of Science 英文数据库, 收集国内外公开发表 ABCA1 基因 R1587K 多态性与冠心病遗传易感性的相关文献。检索截止 2014 年 7 月。

文献纳入包括以下标准: ①文献语种限于中文和英文; ②关于人群研究 ABCA1 基因 R1587K 多态性与冠心病遗传易感性; ③直接或间接报告等位基因频率和基因型分布的数据, 可计算 OR 值和 $95\%CI$; ④病例-对照研究, 包括回顾性/巢式实验-对照研究; ⑤不限文献的研究样本量; ⑥未公开发表

的文献不纳入; ⑦如果同一作者或单位发表 1 篇以上相关或类似的文献, 纳入样本量最大的文献, 排除重复的其它文献。

1.2 文献质量评价和数据的提取

参考相关文献^[5-7]质量评估方法和思路对纳入文献实验组及对照组人群来源、诊断标准、组间可比性、Hardy-Weinberg 平衡 (Hardy Weinberg equilibrium, HWE)、是否盲法检测等方面进行评估。由 2 位作者采用统一的评分标准, 独立评分, 而后交叉核对, 最后由第 3 位作者核实。争议之处由 3 位作者共同讨论并达成一致。总分 10 分, 大于或等于 6 分者为高质量文献, 反之, 为低质量文献。

2 位作者按照上述文献纳入标准独立评阅检索文献并提取相关文献信息如下: 第一作者、发表时间、种族和国家、实验组和对照组基因型数据、HWE、基因分型技术。所提取数据由第 3 位作者核实, 争议之处共同讨论并达成一致。

1.3 统计学方法

卡方检验来分析纳入文献中对照组的 HWE, 当 $P<0.05$ 时被认为该对照组人群偏离 HWE。运用 Q 检验分析不同遗传模式下 (异质模式: RK vs. KK; 同质模式: RR vs. KK、显性模式: RR/RK vs. KK; 隐性模式: RR vs. KK/RK) 所纳入研究的异质性, 如纳入研究间同质 ($P_0>0.1$ 和 $P<50\%$), 则采用固定效应模型进行合并分析; 反之, 则采用随机效应模型进行合并分析^[8-9]。以各研究合并后的 OR 值及其 $95\%CI$ 为效应指标, 评估 ABCA1 基因 R1587K 多态性与冠心病遗传易感性之间的相关性。若研究间存在异质性, 运用 Galbraith 图、亚组分析 (HWE、种族) 及结合 Meta 回归 [回归参数包括样本量大小 (≥ 500 为大样本, 反之为小样本)、HWE、基因分型技术、种族] 寻找异质性来源。Egger's 和 Begg's 分析对发表偏倚进行识别^[10]; Meta 分析可靠性用敏感性分析评价。以上所有统计学分析采用 Stata 11.0 软件进行, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征

初次检索相关文献 456 篇 (英文数据库 296 篇, 中文数据库 159 篇), 剔除后剩下 211 篇, 通过阅读标题和摘要排除 142 篇, 剩下的 69 篇文献通过阅读全文排除了 64 篇文献, 最终符合纳入标准的文献 5 篇。文献筛选流程见图 1。纳入文

献中 1 篇中文文献^[11], 4 篇英文文献^[2,4,12-13]; 2 篇亚洲人群^[11-12], 3 篇高加索人群^[2,4,13]; 1 篇小样本量研究^[12], 4 篇大样本量研究^[2,4,11,13], 其中样本量最少 220 例^[12], 最大 8 931 例^[4]; 2 篇文献采用 PCR-RFLP 基因分型技术^[11-12], 3 篇文献采用 TaqMan 基因分型技术^[2,4,13]; 1 篇不符合 HWE^[11]; 纳入文献的主要研究特征和基因型分布情况见表 1。

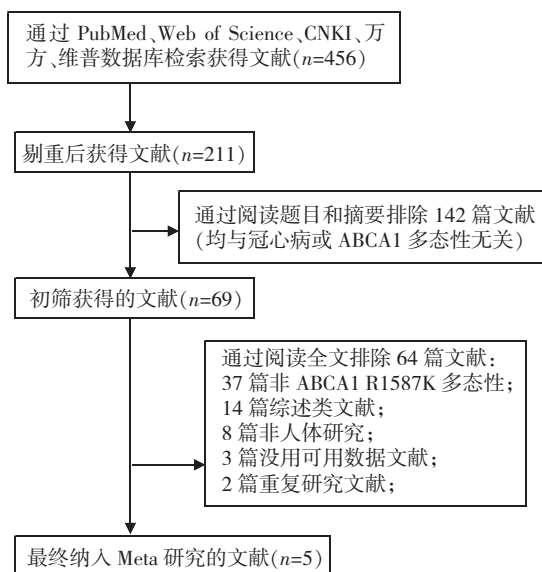


图 1 文献筛选流程图

Fig.1 Flow diagram of included/excluded studies

2.2 文献质量评价

质量评分结果(7~8 分)显示各纳入研究对照组来源以社区人群和健康体检者为主, 实验组诊断明确, 组间可比性较好, 基因检测方法合理, 相关数据完整, 统计方法得当。因此, 所有纳入文献整体质量较好。

2.3 Meta 分析主要结果

表 2 显示 ABCA1 基因 R1587K 多态性与冠心病遗传易感性在不同遗传模式的主要 Meta 分析结果。Meta 分析结果表明 ABCA1 基因 R1587K 多态性与冠心病遗传易感性在异质和显性遗传模式下均存在明显的统计学意义(异质模式: $OR=1.140, 95\%CI=1.028\sim 1.266, P_{OR}=0.014$; 显性模式: $OR=1.124, 95\%CI=1.017\sim 1.243, P_{OR}=0.022$); 按种族进行亚组分析其结果显示该遗传易感性在高加索人群中较显著(异质模式: $OR=1.156, 95\%CI=1.036\sim 1.289, P_{OR}=0.009$; 显性模式: $OR=1.131, 95\%CI=1.019\sim 1.257, P_{OR}=0.021$)(图 2)。

异质性检验结果显示该 Meta 分析在 4 种遗传模式均不存在显著异质性(异质模式: $I^2=0.0\%, P_Q=0.647$; 同质模式: $I^2=0.0\%, P_Q=0.517$; 显性模式: $I^2=0.0\%, P_Q=0.723$; 隐性模式: $I^2=0.0\%, P_Q=0.441$)(表 2), 表明本文所纳入的文献是可靠的。

2.4 发表偏倚及敏感性分析

Begg(图 3)和 Egger($P>0.117$)分析说明该 Meta 分析不存在发表偏倚; 敏感性分析结果表明当前 Meta 分析结果是稳定可靠的。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Characteristics of eligible studies

作者	发表年份	国别	种族	样本数(n) 病例组/对照组	基因型分布(病例组/对照组)			HWE	分型技术
					RR	RK	KK		
Guo ^[12]	2011	中国	亚洲人种	112/108	54/54	48/49	10/5	Yes	PCR-RFLP
Porchay-Balderelli ^[13]	2009	法国	高加索人种	482/2 647	247/1 450	207/1 001	28/196	Yes	Taqman
倪国贞 ^[11]	2008	中国	亚洲人种	260/248	199/192	47/45	14/11	NO	PCR-RFLP
Frikke-Schmidt ^[4]	2008	丹麦	高加索人种	932/7 999	509/4 672	367/2 868	56/459	Yes	Taqman
Jensen ^[2]	2007	美国	高加索人种	246/490	143/275	91/186	12/29	Yes	Taqman

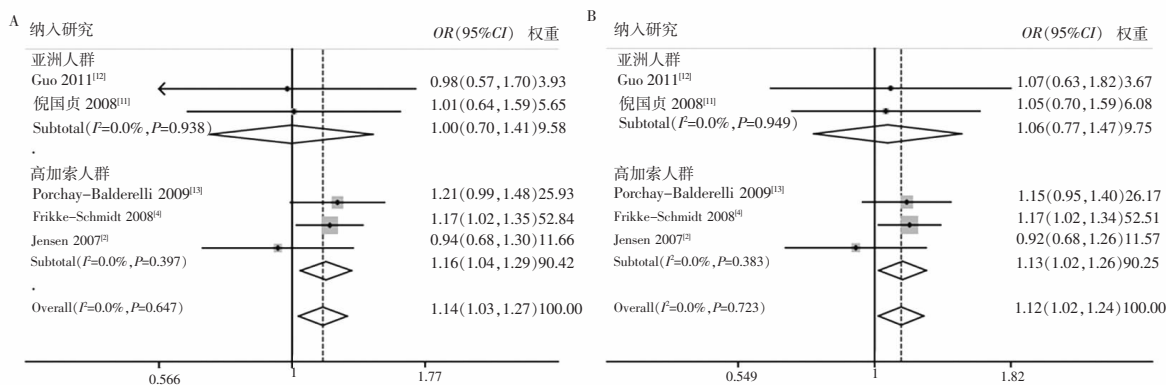


图 2 ABCA1 基因 R1587K 多态性与冠心病遗传易感性的森林图

Fig.2 Forest plots of coronary heart disease risk significantly associated with the ABCA1 gene R1587K polymorphism under different genetic models

表 2 ABCA1 基因 R1587K 多态性与冠心病遗传易感性的主要 Meta 分析结果
Tab.2 Main analysis of the ABCA1 gene R1587K polymorphism on coronary heart disease risk

文献数 (n) (病例组/对照组)	异质模式 (KR vs. RR)		同质模式 (KK vs. RR)		显性模式 (KR/KK vs. RR)		隐性模式 (KK vs. RR/KR)	
	ORs (95%CI)	P_{OR}, I^2 (%)	ORs (95%CI)	P_{OR}, I^2 (%)	ORs (95%CI)	P_{OR}, I^2 (%)	ORs (95%CI)	P_{OR}, I^2 (%)
总体	1.140(1.028~1.266)	0.647 0.014	1.029(0.831~1.274)	0.517 0.793	1.124 (1.017~1.243)	0.723 0.022	0.974 (0.790~1.199)	0.441 0.801
高加索人	1.156(1.036~1.289)	0.397 0.009	0.987(0.786~1.238)	0.436 0.908	1.131 (1.019~1.257)	0.383 0.021	0.928 (0.743~1.159)	0.440 0.510
亚洲人	0.996(0.702~1.413)	0.938 0.983	1.455(0.753~2.812)	0.494 0.264	1.060 (0.765~1.468)	0.949 0.727	1.467 (0.766~2.809)	0.476 0.0

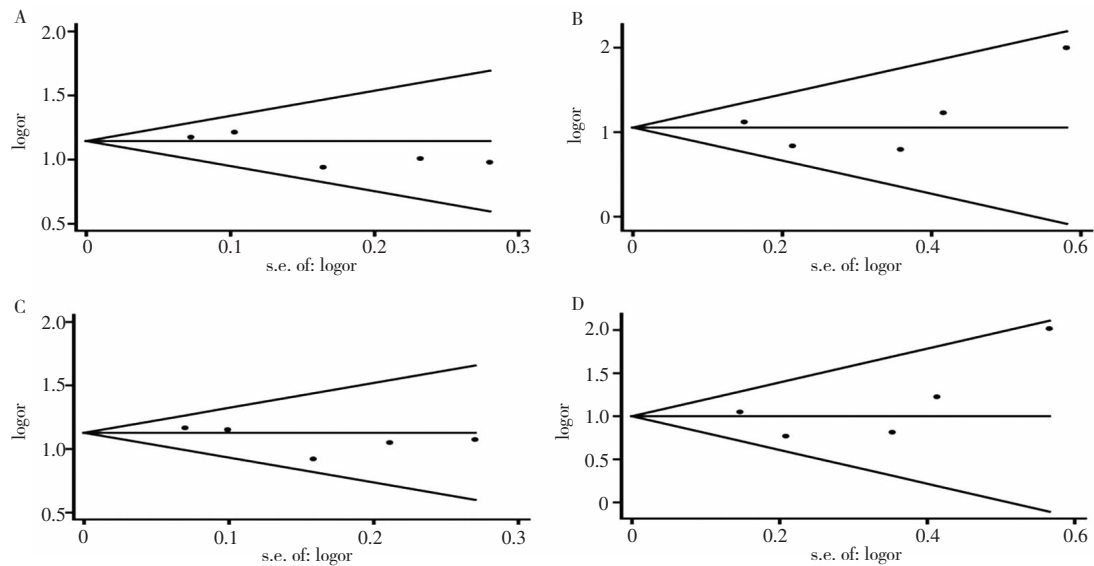


图 3 ABCA1 基因 R1 587K 多态性与冠心病遗传易感性的 Begg 图

Fig.3 Begg's funnel plots of ABCA1 gene R1587K polymorphism and coronary heart disease risk for publication bias test under different genetic models

3 讨论

冠心病是严重威胁人类健康的一组疾病,在全球范围内其发病率居高不下,尽管我国冠心病的发病率低于欧美等国家,但随着生活水平的提高及饮食结构和职业类别的变更,其发生率呈逐年上升趋势,严重威胁人类健康。冠心病的发生与发展是环境与遗传等多种因素共同参与的结果,在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)中,脂质蓄积和血管壁炎症反应可能是其发病的 2 个关键因素^[14-15]。一方面,胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)是调节胆固醇及磷脂代谢平衡的关键途径,参与动脉粥样硬化的发生和发展;而高密度脂蛋白胆固醇

(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低是冠心病独立的危险因素之一,血清 HDL-C 水平受多种因素影响,其中遗传因素是重要因素之一。另一方面,血管壁炎症反应是其重要推动力,此观点越来越受研究者重视。ABCA1 基因是 ATP 结合盒转运子基因家族中的一员,定位于 9q31,基因全长 149 kb,包括 1 453 bp 启动子、50 个外显子和 49 个内含子,它编码了一个由 2 261 个氨基酸构成的分子量为 254 kD 的一种跨膜蛋白,主要介导胆固醇、磷脂从细胞内的流出,后结合到细胞表面的载脂蛋白 A1,从而启动胆固醇逆转运过程,同时 ABCA1 介导 apoA- I 抑制了炎症反应^[14]。群体遗传学研究表明,ABCA1 基因的某些单核苷酸多态性可改变 ABCA1 蛋白活性并由此引起脂质水平变化,从而影响个

体对 CHD 的易感性^[4,13,16]。R1587K 是 ABCA1 基因多态性常见位点之一,为第 5155 位碱基 G→A,使 ABCA1 第 1587 位精氨酸(R)变为赖氨酸(K)。国内外研究主要集中在该多态性对冠心病发生以及脂质水平的影响。

本文发现,ABCA1 基因 R1587K 多态性携带 KK 或者 RK 基因型的个体明显增加冠心病遗传易感性的风险,表明 ABCA1 基因 R1587K 多态性在冠心病发病中起着重要作用。众所周知,HDL-C 具有抗动脉粥样硬化作用,可抑制动脉粥样硬化的发生发展,血清 HDL-C 水平与冠心病发病呈显著负相关,这主要归因于 HDL-C 在胆固醇代谢尤其是胆固醇逆转运中所发挥的重要作用。结合本研究结果,ABCA1 基因 R1587K 多态性 K 等位基因可能在降低血清 HDL-C 水平中起着重要作用。Kolovou 等^[17]流行病学调查发现在低水平血清 HDL-C 的观察者中,K 等位基因出现频率远高于正常或者高水平血清 HDL-C 的观察者。虽然 ABCA1 基因 R1587K 多态性影响脂质蓄积和血管壁炎症反应的具体机制目前尚没有明确的研究结论,但本研究推测处于外显子区域的 R1587K 多态性可能通过第 1587 位精氨酸(R)转变为赖氨酸(K),影响 ABCA1 蛋白质结构,导致 ABCA1 蛋白质活性降低,从而影响冠心病的遗传易感性。具体机制有以下几种可能:(1)ABCA1 蛋白异常通过影响细胞内脂类物质与细胞膜载脂蛋白 A1 或者 E 结合,抑制胆固醇逆转运过程。此现象在神经细胞中得以证实^[18-19]。同时,脂质蓄积可通过凋亡相关基因(如 Fas、Caspase-9)依赖的途径促进巨噬细胞凋亡,巨噬细胞凋亡将进一步促进炎症细胞浸润和炎症因子的分泌,加剧血管壁的炎症反应^[20]。(2)ABCA1 蛋白异常抑制了细胞内双面神激酶 2(Janus kinase 2,JAK2)信号通路,从而进一步沉默了信号传导与转录激活因子(signal transducers and activators of transcription,STATs)家族蛋白,而 JAK2/STATs 信号通路是介导细胞外信号转导至细胞核,调节相关基因表达的重要信号转导通路。目前,JAK2/STAT3 信号途径已被证实具有重要的抗炎作用^[21-22]。因此,ABCA1 蛋白异常通过抑制 JAK2/STATs 信号通路,促进炎症反应的发生。也有研究证实在 ABCA1 基因敲除的小鼠中,巨噬细胞表现出明显的促炎症状态,炎症因子、趋化因子和生长因子等的表达异常增加^[23]。(3)ABCA1 蛋白异常加剧低

密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)氧化过程^[24],而氧化型低密度脂蛋白已成为冠心病重要的危险因素^[25]。总之,冠心病具有脂质代谢和血管炎症反应紊乱的特征,两者相互影响、协同调节,共同促进冠心病的发生发展。ABCA1 基因 R1587K 多态性携带 KK 或者 RK 基因型可能导致 ABCA1 蛋白功能障碍,影响脂质代谢和血管炎症反应,从而使细胞内胆固醇流出受阻,血管壁炎症反应加剧,促进动脉粥样硬化的发生发展,增加了冠心病遗传易感性的风险。

按照种族进行亚组分析结果显示在高加索人群中 ABCA1 基因 R1587K 多态性携带 KK 或者 RK 基因型的个体明显增加冠心病遗传易感性,但在亚洲人群中未发现此现象。Singaraja 等^[26]报道 K 等位基因分布频率差异明显(丹麦 25.9%,南亚 30.3%,加拿大 37.8%,因纽特人 56.1%,而日本人竟达到 71%)。因此不同种族人群 R1587K 多态性频率差别明显,相近种族间分布频率也有明显的差别。本文异质性检验未发现各研究间存在明显的异质性,表明本文所纳入的文献是可靠的;同时敏感性分析证实本文结果是稳定可靠的。

本 Meta 分析也存在一些局限。一方面,纳入文献较少降低了统计学力度,Meta 分析结果不宜推广到整个人群;同时,本研究未纳入其他语种以及未公开发表的研究,可能会造成某些偏倚。另一方面,由于缺乏基因-环境或者基因-基因交互作用的相关数据,可能限制该多态性与环境或者其他基因及其位点相互作用的分析,目前尚不能明确 ABCA1 基因 R1587K 多态性是否存在与其他基因或者其他突变位点相互作用导致冠心病遗传易感性的风险。因此,我们有必要通过基础性研究以及随机、多中心、大样本的前瞻性试验或全基因测序来进一步验证本文结果。

综上所述,当前 Meta 分析结果显示 ABCA1 基因 R1587K 多态性可能与高加索人群冠心病遗传易感性存在相关性。

参 考 文 献

- [1] Assmann G,Cullen P,Schulte H.The Munster Heart Study (PRO-CAM). Results of follow-up at 8 years[J].Eur Heart J,1998,19(sA): A2-A11.

- [2] Jensen MK, Pai JK, Mukamal KJ, et al. Common genetic variation in the ATP-binding cassette transporter A1, plasma lipids, Universitatis Medicinalis Nanjing and risk of coronary heart disease[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(1): e172-e180.
- [3] Clee SM, Zwinderman AH, Engert JC, et al. Common genetic variation in ABCA1 is associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2001, 103(9): 1198-1205.
- [4] Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Jensen GB, et al. Genetic variation in ABCA1 predicts ischemic heart disease in the general population[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(1): 180-186.
- [5] Camargo MC, Mera R, Correa P, et al. Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: meta-analysis[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(9): 1674-1687.
- [6] Ma Y, Tang RK, Yang X, et al. Lack of an association between interleukin-6 gene promoter polymorphisms (-174G/C, -572G/C) and ischemic heart disease and/or ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *Hum Immunol*, 2011, 72(8): 641-651.
- [7] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *European Journal of Epidemiology*, 2010, 25(9): 603-605.
- [8] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1539-1558.
- [9] Thakkestian A, McEvoy M, Minelli C, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between beta2-adrenoceptor polymorphisms and asthma: a HuGE review[J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 162(3): 201-211.
- [10] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629-634.
- [11] 倪国贞, 朱铁兵, 李瑞洁, 等. ABCA1 基因 R1587K 位点多态性与冠心病及血脂水平的关系[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2008, 28(8): 1003-1006.
- [12] Guo ZG, Wu PS, Xie D, et al. A new discovered ABCA1 gene polymorphisms and the association of ABCA1 SNPs with coronary artery disease and plasma lipids in Chinese population[J]. *Journal of Medical Colleges of PLA*, 2011, 26(4): 179-190.
- [13] Porchay-Balderelli I, Pean F, Emery N, et al. Relationships between common polymorphisms of adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1 and high-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in a population with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2009, 58(1): 74-79.
- [14] Tang C, Liu Y, Kessler PS, et al. The macrophage cholesterol exporter ABCA1 functions as an anti-inflammatory receptor[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(47): 32336-32343.
- [15] Tiwari RL, Singh V, Barthwal MK. Macrophages: an elusive yet emerging therapeutic target of atherosclerosis[J]. *Med Res Rev*, 2008, 28(4): 483-544.
- [16] Doosti M, Najafi M, Reza JZ, et al. The role of ATP-binding-cassette-transporter-A1 (ABCA1) gene polymorphism on coronary artery disease risk[J]. *Transl Res*, 2010, 155(4): 185-190.
- [17] Kolovou V, Kolovou G, Marvaki A, et al. ATP-binding cassette transporter A1 gene polymorphisms and serum lipid levels in young Greek nurses[J]. *Lipids Health Dis*, 2011(10): 56.
- [18] Tregouet DA, Ricard S, Nicaud V, et al. In-depth haplotype analysis of ABCA1 gene polymorphisms in relation to plasma ApoA1 levels and myocardial infarction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(4): 775-781.
- [19] Hirsch-Reinshagen V, Zhou S, Burgess BL, et al. Deficiency of ABCA1 impairs apolipoprotein E metabolism in brain[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(39): 41197-41207.
- [20] Li F, Guo Y, Sun S, et al. Free cholesterol-induced macrophage apoptosis is mediated by inositol-requiring enzyme 1 alpha-regulated activation of Jun N-terminal kinase[J]. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)*, 2008, 40(3): 226-234.
- [21] Yvan-Charvet L, Welch C, Pagler TA, et al. Increased inflammatory gene expression in ABC transporter-deficient macrophages: free cholesterol accumulation, increased signaling via toll-like receptors, and neutrophil infiltration of atherosclerotic lesions[J]. *Circulation*, 2008, 118(18): 1837-1847.
- [22] Koseki M, Hirano K, Masuda D, et al. Increased lipid rafts and accelerated lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha secretion in Abca1-deficient macrophages[J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(2): 299-306.
- [23] Francone OL, Royer L, Boucher G, et al. Increased cholesterol deposition, expression of scavenger receptors, and response to chemotactic factors in Abca1-deficient macrophages[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(6): 1198-1205.
- [24] Reddy ST, Hama S, Ng C, et al. ATP-binding cassette transporter 1 participates in LDL oxidation by artery wall cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(11): 1877-1883.
- [25] 王绿娅, 蔺洁, 秦彦文, 等. 小颗粒致密低密度脂蛋白氧化特性及对血管内皮细胞脂质过氧化的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, 11(4): 309-313.
- [26] Singaraja RR, Brunham LR, Visscher H, et al. Efflux and atherosclerosis: the clinical and biochemical impact of variations in the ABCA1 gene[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(8): 1322-1332.

(责任编辑: 关蕴良)