

# 细胞间黏附分子-1 基因 K469E 多态性与新疆维吾尔族人群冠心病的相关性研究

罗俊一 马依彤 谢翔 杨毅宁 马翔 付真彦 李晓梅 于子翔 陈邦党 刘芬

**【摘要】** 目的 探讨细胞间黏附分子-1 基因 K469E 位点在新疆维吾尔(维)族人群中的分布特点及与冠心病的相关性。方法 应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性方法对新疆地区维族 245 例冠心病患者和 377 例健康受试者细胞间黏附分子基因-1 第 6 外显子 K469E 位点进行基因型分析。结果 冠心病组与对照组基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡( $P>0.05$ )。冠心病组与对照组中 3 种基因型分布的差异有统计学意义( $P=0.039$ ), K 与 E 等位基因分布的差异也有统计学意义( $P=0.031$ ); 在男性亚组中冠心病组与对照组 3 种基因型分布的差异有统计学意义( $P=0.029$ ), 等位基因分布差异均有统计学意义( $P=0.025$ ); 在女性亚组中基因型及等位基因分布的差异均无统计学意义。经调整混杂因素后, logistic 回归分析提示 KK 基因型为维族男性人群冠心病发生的危险因素( $OR=2.389, 95\%CI: 1.458 \sim 3.915, P=0.001$ )。结论 细胞间黏附分子-1 基因第 6 外显子 K469E 基因多态性和新疆维族男性冠心病的发生具有相关性, KK 基因型是冠心病发生的危险因素。

**【关键词】** 冠心病; 细胞间黏附分子-1; 单核苷酸多态性; 维吾尔族

## Association between intercellular adhesion molecule-1 K469E polymorphism and coronary heart disease in people with Uygur ethnicity, in Xinjiang

LUO Jun-yi<sup>1</sup>, MA Yi-tong<sup>1</sup>, XIE Xiang<sup>1</sup>, YANG Yi-ning<sup>1</sup>, MA Xiang<sup>1</sup>, FU Zhen-yan<sup>1</sup>, LI Xiao-mei<sup>1</sup>, YU Zi-xiang<sup>1</sup>, CHEN Bang-dang<sup>2</sup>, LIU Fen<sup>2</sup>.  
1 Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 2 Xinjiang Key Laboratory of Cardiovascular Disease Research

Corresponding author: MA Yi-tong, Email: myt-xj@163.com

This work was supported by a grant from the Science and Technology Support Program of Xinjiang Uygur Autonomous Region (No. 201233138).

**【Abstract】 Objective** To explore the distribution on K469E single nucleotide polymorphism of ICAM-1 gene among people with Uygur ethnicity, in Xinjiang and to analyze the correlation between ICAM-1 gene polymorphism and coronary heart disease. **Methods** 245 patients with coronary heart disease patients and 377 healthy controls in Xinjiang Uygur population were studied. ICAM-1 gene K469E genotype located in exon 6 were detected by polymerase chain reaction-restricted fragments length polymorphism. **Results** Distribution of genotypes in the two groups appeared to be in Hardy-Weinberg equilibrium ( $P>0.05$ ). The distribution of genotypes showed significant difference between the two groups ( $P=0.039$ ) and the distributions of K and E allele also presented statistically significant difference ( $P=0.031$ ). Significant difference was also observed in males ( $P=0.029$  for genotype,  $P=0.025$  for allele) but not in females. After adjusted for confounding factors, results from logistic regression analysis indicated that KK genotype was a risk factor for CHD in Uygur male population ( $OR=2.389, 95\% CI: 1.458-3.915, P=0.001$ ). **Conclusion** Genetic polymorphism of ICAM-1 K469E might increase the risk for coronary artery disease in males of Uygur patients in Xinjiang.

**【Key words】** Coronary heart disease; Intercellular adhesion molecule-1; Single nucleotide polymorphism; Uygur

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.10.018

基金项目:新疆维吾尔自治区科技支撑计划(201233138)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院心脏中心(罗俊一、马依彤、谢翔、杨毅宁、马翔、付真彦、李晓梅、于子翔);乌鲁木齐市心血管病重点实验室(陈邦党、刘芬)

通信作者:马依彤, Email: myt-xj@163.com

冠心病是一种环境因素与遗传因素相互作用的复杂疾病,其发病机制至今尚未明确,但有关炎症反应的假说在动脉粥样硬化过程中越来越受到重视<sup>[1-4]</sup>。作为免疫球蛋白超家族成员之一的细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)在动脉粥样硬化过程中起到招募单核细胞迁移至血管内皮基底膜的作用<sup>[5,6]</sup>。人类的 ICAM-1 基因定位于第 19 号染色体短臂 (19p13.3-p13.2),由 7 个外显子和 6 个内含子组成,长约 15 500 bp。其第 6 外显子存在腺嘌呤(A)到鸟嘌呤(G)的改变,导致编码的第 469 位氨基酸由赖氨酸(K)改变为谷氨酸(E)。这种多态性改变很可能通过改变血清中可溶性 ICAM-1 浓度和(或)活性来影响炎症性疾病的发生、发展<sup>[7]</sup>。因此,本研究采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性方法,研究新疆地区维吾尔(维)族冠心病患者和健康人群的 ICAM-1 基因多态性分布,探讨 ICAM-1 基因多态性与冠心病的关系。

### 对象与方法

1. 研究对象:均为在新疆地区长期居住的维族非血缘个体,其中高血压病、糖尿病患者均常规使用控制血压及血糖的药物,且血压和空腹血糖控制在正常范围,在纳入研究前每名参与者均签署知情同意书。研究对象分为两组。冠心病组共 245 例,其中男性 219 例、女性 57 例。选自 2007—2011 年在新疆医科大学第一附属医院心脏中心住院并行冠状动脉造影检查的维族人群。入选标准:冠心病诊断参照美国心脏病协会关于冠心病的诊断标准,以正常冠状动脉管腔直径为 100% 计算,至少 1 支或以上冠状动脉直径狭窄  $\geq 50\%$ ,并结合病史、典型的临床表现,特异性的心电图改变及心肌酶谱等实验室检查确诊。对照组共 377 例,其中男性 158 例、女性 219 例。选自 2007—2010 年新疆地区心血管危险因素流行病学调查中的维族人群。入选标准:经详细病史询问无胸痛病史,体格检查无异常,标准 12 导联心电图、心脏超声、颈动脉超声、外周动脉多普勒及血糖检测均未发现异常,并排除冠心病、高血压等可能相关性疾病,且无冠心病家族史者。两组剔除标准:资料不全及合并继发性高血压、心力衰竭、风湿性心脏病、先天性心脏病、全身免疫系統性疾病、多脏器功能衰竭等疾病之一者。

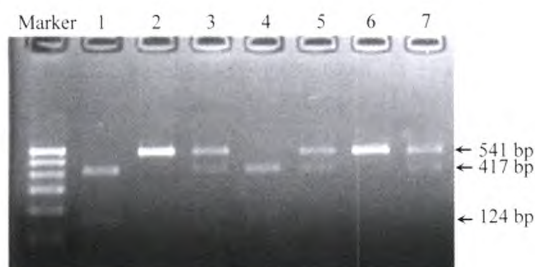
#### 2. 研究方法:

(1)资料收集:身高、体重及坐姿上臂血压由专业人员测量,若血压两次测量值 SBP  $\geq 140$  mm Hg

或 DBP  $\geq 90$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 则为高血压病患者。既往史及生活史通过问卷调查方式获得,其中吸烟定义为截止调查日期每日吸烟  $> 1$  支且时间  $> 1$  年者,现在仍在吸烟或者入组时戒烟但不到 10 年,也定义为吸烟;饮酒定义为入组 1 年内每周饮酒至少一次,平均每次  $> 50$  ml。由新疆医科大学第一附属医院检验中心测定空腹血糖 (FPG),若 FPG  $\geq 7.0$  mmol/L,则隔天再次检测餐后 2 h 血糖,若血糖值  $\geq 11.1$  mmol/L 则为糖尿病患者。

(2)DNA 提取及 PCR 扩增:抽取空腹外周静脉血 5 ml,充分抗凝处理后  $-80$  °C 冰箱保存。采用全血基因组提取试剂盒 [天根生化科技(北京)有限公司] 按说明书步骤提取外周静脉血白细胞基因组 DNA。引物设计采用 Primer premier 5.0 软件,上游引物:5'-GGCCAGCTTATACACAAGAACC-3',下游引物:5'-TGTCATCATACTGTGGTAGCA-3',并选择相应内切酶 Bsh1236I。上下游引物由生工生物工程(上海)有限公司合成。PCR 反应体系为 25  $\mu$ l,包括 2  $\times$  Power Mix 12.5  $\mu$ l (北京百泰克生物技术有限公司),上下游引物各 0.5  $\mu$ l (10 pmol/ $\mu$ l),DNA 模板 1  $\mu$ l (50 ng/ $\mu$ l),体积不足部分用双蒸水补足。PCR 扩增条件为:95 °C 预变性 3 min,95 °C 变性 30 s,53 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 40 s,循环 30 次,72 °C 延伸 7 min,最后 4 °C 保存。

(3)K469E 分型:Bsh1236I 酶切体系为 20  $\mu$ l,包括 PCR 产物 10  $\mu$ l,10  $\times$  Buffer 缓冲液 1  $\mu$ l,限制性内切酶 Bsh1236I 0.3  $\mu$ l (10 U/ $\mu$ l, Fermentas 公司) 不足部分由双蒸水补充。37 °C 水浴 6~12 h 后,3% 琼脂糖凝胶(核酸染料 GELVIEW 染色),90 V 电泳 35 min。紫外线下观察可见 3 种大小的片段,分别为 541、417 和 124 bp,其中含 541 bp 为 KK 基因型,含 541、417 和 124 bp 为 KE 基因型,含 417 bp 和 124 bp 为 EE 基因型,分型后摄影保存。最后挑选上述 3 种基因型各 10 例进行 PCR 产物测序(北京博迈德生物技术有限公司),再次验证 K469E 多态性(图 1、2)。



注:1,6为KK型;3,5,7为KE型;1,4为EE型

图1 ICAM-1 K469E 酶切结果

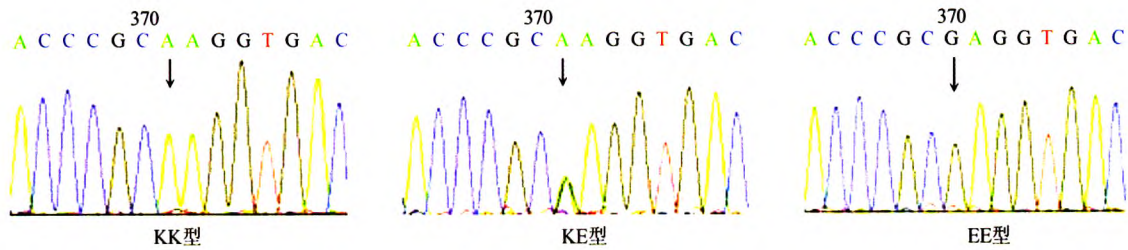


图2 ICAM-1 K469E PCR产物测序结果

3. K469E 与冠心病关联性 Meta 分析：以“ICAM-1”、“coronary artery disease”、“polymorphism”、“细胞间黏附分子-1”、“冠状动脉粥样硬化性心脏病”、“多态性”为关键词检索 PubMed、Embase、万方数据库及中国知网数据库。文献纳入标准：①有关中国人群的病例对照研究；②K469E 各种基因型频率的数据完整；③研究人群基因频率分布满足 Hardy-Weinberg (H-W) 平衡；④重复发表的文献以样本量大，数据较全面的一篇为准。由 2 名研究者独立提取纳入文献的第一作者、发表时间、样本量、基因分型方法及基因型分布数据。

4. 统计学分析：应用 SPSS 17.0 软件分析处理一般资料及基因型、等位基因频率数据；采用 H-W 平衡检验样本的群体代表性；计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，计数资料以例数 (%) 表示；连续变量的比较采用独立样本 *t* 检验，计数资料采用  $\chi^2$  检验。以 logistic 回归分析基因型及冠心病有关危险因素与冠心病之间的关联性。K469E 与冠心病关联性 Meta 分析采用 RevMan5.2 软件。以上指标均以双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般特征：共纳入 622 例，其中冠心病组 245 例，对照组 377 例，由于本研究中女性年龄普遍大于男性，故分为男女性两个亚组。各组间临床特征见

表 1。

2. 基因型及等位基因分布：两组基因型分布均符合 H-W 平衡 ( $P > 0.05$ )。冠心病组与对照组中 3 种基因型分布的差异有统计学意义 ( $P = 0.039$ )，基因型显性模型 (dominant model) 和相加模型 (additive model) 比较差异均有统计学意义 ( $P$  值分别为 0.011 和 0.047)，K 与 E 等位基因分布的差异也有统计学意义 ( $P = 0.031$ )；在男性亚组中冠心病组与对照组 3 种基因型分布的差异有统计学意义 ( $P = 0.029$ )，基因型显性模型和相加模型比较的差异均有统计学意义 ( $P$  值分别为 0.008 和 0.034)，K 与 E 等位基因分布的差异也有统计学意义 ( $P = 0.025$ )；在女性亚组中基因型及等位基因分布的差异均无统计学意义 (表 2)。

3. 危险因素回归分析：以是否为冠心病为因变量，调整年龄、吸烟、饮酒、高血压病及 BMI 等指标，做 KK 基因型与冠心病危险因素的多元 logistic 回归分析。结果显示在研究总人群中，KK 基因型和饮酒均不同程度的影响冠心病的发病，OR ( $P$ ) 值分别为 1.588 (0.009) 和 2.384 ( $< 0.001$ )；男性亚组中，KK 基因型、吸烟、饮酒及高血压病为冠心病的危险因素，OR 值均  $> 1$  且  $P$  值均  $< 0.05$ ；在女性亚组中，高血压病影响冠心病的发病，OR = 2.791、 $P = 0.002$ ，其他危险因素及 KK 基因型对冠心病的发病均无统计学意义 (表 3)。

表 1 研究对象临床特征

特 征	合 计			男 性			女 性		
	对照组 (n=377)	病例组 (n=245)	P 值	对照组 (n=158)	病例组 (n=219)	P 值	对照组 (n=219)	病例组 (n=57)	P 值
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	58.00 ± 8.99	54.93 ± 9.44	<0.001*	53.82 ± 9.64	53.93 ± 9.53	0.921	61.01 ± 7.11	58.25 ± 8.37	0.012
吸烟(%)	27.40	42.90	<0.001*	64.97	55.85	0.085	0.50	0.00	0.609
饮酒(%)	13.00	30.60	<0.001*	31.01	37.23	0.225	0.00	8.80	<0.001*
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	25.00 ± 4.36	25.83 ± 3.41	0.014*	25.80 ± 4.21	26.17 ± 3.51	0.370	24.45 ± 4.38	24.68 ± 2.77	0.706
SBP( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	132.38 ± 18.16	127.51 ± 18.11	0.001*	132.65 ± 18.75	126.14 ± 18.65	0.002*	132.19 ± 17.78	131.68 ± 5.80	0.844
DBP( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	80.55 ± 13.10	81.39 ± 9.50	0.396	82.42 ± 13.93	80.95 ± 8.88	0.253	79.24 ± 12.35	82.74 ± 11.16	0.054
FPG(mmol/L)	4.63	6.02	<0.001*	4.47 ± 0.81	5.89 ± 1.90	<0.001*	4.75 ± 0.80	6.46 ± 2.84	<0.001*
高血压病(%)	35.10	31.00	0.299	37.33	23.94	0.008*	33.48	54.39	0.004*

注：与对照组比较，\*  $P < 0.05$

4. Meta 分析:经严格参照检索关键词及纳入标准,有 9 篇文献入选<sup>[8-16]</sup>,加上本文的结果共 10 篇纳入 Meta 分析。结果显示 KK 基因型是中国人冠心发生的危险因素[KK/(KE+EE)合并 OR=1.45, 95%CI: 1.15~1.82, Z=3.19, P=0.001](图 3)。

讨 论

冠状动脉粥样硬化是冠心病发生的主要病理基础,在此过程中血液的单核细胞迁移至血管内皮细胞下层并形成泡沫细胞是动脉粥样硬化斑块形成的

早期步骤。ICAM-1 是单核细胞迁移过程中的一个重要的黏附分子<sup>[17]</sup>,可在多种细胞表面表达,是体内的一种促炎细胞因子,参与多种白细胞的黏附与聚集;同时还可参与脂类代谢,影响总胆固醇、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白等的水平<sup>[18,19]</sup>。ICAM-1 分子是由 507 个氨基酸组成的单链跨膜糖蛋白,其有 5 个免疫球蛋白结合的结构域,K469E 位于第五结构域,是该分子黏附功能的重要区域<sup>[20]</sup>。研究表明此位点发生突变可能影响 ICAM-1 的转录和表达,进而影响 ICAM-1 相关疾病的发生、发展和转归。

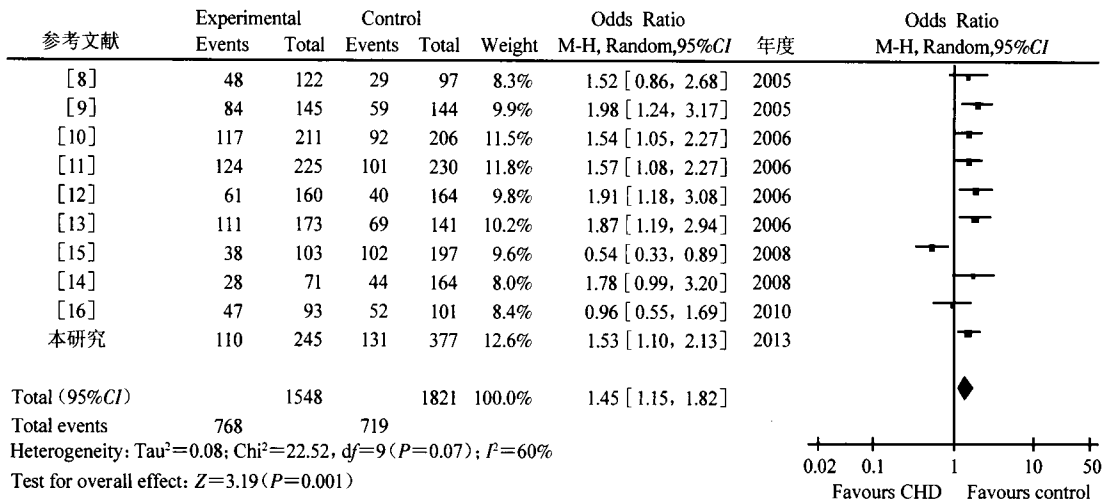


图 3 ICAM-1 基因 K469E 位点 KK 基因型与 KE+EE 基因型 Meta 分析

表 2 两组人群的基因型及等位基因分布

项 目	合计			男性			女性		
	对照组 (n=377)	病例组 (n=245)	P 值	对照组 (n=158)	病例组 (n=188)	P 值	对照组 (n=219)	病例组 (n=57)	P 值
基因型	KK	131(0.347)	110(0.449)	51(0.323)	87(0.463)		80(0.365)	23(0.404)	
	KE	186(0.493)	101(0.412)	81(0.513)	75(0.399)		105(0.479)	26(0.456)	
	EE	60(0.159)	34(0.139)	0.039*	26(0.165)	26(0.150)	0.029*	34(0.155)	8(0.140)
显性模型	KK	131(0.347)	110(0.449)	51(0.323)	87(0.463)		80(0.365)	23(0.404)	
	KE+EE	246(0.653)	135(0.551)	0.011*	107(0.677)	101(0.537)	0.008*	139(0.635)	34(0.596)
隐性模型	EE	60(0.159)	34(0.139)	26(0.165)	26(0.138)		34(0.155)	8(0.152)	
	KE+KK	317(0.841)	211(0.861)	0.488	132(0.835)	162(0.862)	0.496	185(0.845)	49(0.848)
相加模型	KE	186(0.493)	101(0.412)	81(0.513)	75(0.399)		105(0.479)	26(0.456)	
	KK+EE	191(0.507)	144(0.588)	0.047*	77(0.487)	113(0.601)	0.034*	114(0.521)	31(0.544)
等位基因	K	448(0.594)	321(0.655)	183(0.579)	249(0.662)		265(0.605)	72(0.632)	
	E	306(0.406)	169(0.382)	0.031*	133(0.421)	127(0.338)	0.025*	173(0.395)	42(0.389)

注: \*同表 1

表 3 冠心病 K469E 的 KK 基因型与混杂因素的 logistic 回归分析

危险因素	合计			男性			女性		
	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值
KK 基因型	1.588	1.123 ~ 2.246	0.009	2.389	1.458 ~ 3.915	0.001	1.138	0.600 ~ 2.157	0.693
吸烟	1.303	0.870 ~ 1.952	0.199	2.014	1.216 ~ 3.336	0.007	2.09E+09	-	1.000
饮酒	2.384	1.483 ~ 3.831	<0.001	1.635	0.979 ~ 2.728	0.060	8.57E+09	-	0.999
高血压病	1.254	0.865 ~ 1.819	0.232	2.495	1.475 ~ 4.221	0.001	2.791	1.469 ~ 5.302	0.002
BMI	1.042	0.997 ~ 1.088	0.067	1.019	0.959 ~ 1.084	0.056	0.982	0.910 ~ 1.059	0.634

本研究发现新疆地区维族人群中 K469E 的 K、E 等位基因频率分别为 62%、38%。查阅 Hapmap 数据库显示在 4 种人群中 ICAM-1 基因 K469E 的 K、E 等位基因频率分别为南美非洲裔人群 87%、13%，欧洲北部和西部人群 61%、39%，中国北京地区汉族人群 76%、24%，日本人群 58%、42%。本研究结果与 Hapmap 数据库相符。本研究还发现男性亚组中冠心病组 KK 基因型显著高于正常健康人群，调整年龄、BMI、吸烟、饮酒及高血压病等危险因素后，发现在 KK 基因型是维族男性冠心病发生的独立危险因素 ( $OR=2.389, P=0.001$ )，提示维族男性中 KK 基因型是冠心病遗传易感性标记之一。在维族女性亚组中，未发现 K469E 多态性与冠心病相关。可能与本研究选取的女性冠心病患者的样本量较小及检验效能低下有关。因此尚不能确定 K469E 多态性与维族女性冠心病之间的关联性，还需更大样本量研究证实。

国内已有研究报道关于 ICAM-1 基因多态性与中国人群冠心病关联性，但结果不一。饶丹等<sup>[9]</sup>、汪明等<sup>[10]</sup>报道在中国人群中 K 等位基因是冠心病发病的危险因素；周有利等<sup>[15]</sup>则指出 E 等位基因可能与湖北汉族人群冠心病危险性有关，且 E 等位基因携带者甘油三酯水平明显高于非 E 携带者；李英杰等<sup>[16]</sup>则发现河北人群中 ICAM-1 基因多态性与冠心病无关。上述有关 ICAM-1 基因 K469E 多态性与冠心病的关联性报道结果不一致有可能与各研究所纳入的研究人群不一致有关，提示基因分布具有人群和地域差异性。上述有关 ICAM-1 基因多态性与冠心病的关联性文献及本研究结果的 Meta 分析结果进一步显示，在中国人群中 ICAM-1 基因 KK 基因型是冠心病的危险因素。

综上所述，ICAM-1 基因 K469E 多态性与新疆维族男性冠心病发生有关，KK 基因型可能是冠心病发生的独立危险因素；而在维族女性中还有待扩大样本量进一步研究以明确其是否存在关联性。另外研究中未涉及新疆地区其他民族的对比，是本研究的不足。

#### 参 考 文 献

- [1] Williams KJ, Tabas I. Atherosclerosis and inflammation. *Science*, 2002, 297(5581): 521-522.
- [2] Hansson GK. Inflammation and immune response in atherosclerosis. *Curr Athsc Rep*, 1999, 1(2): 150-155.
- [3] Wick G, Xu Q. Atherosclerosis-an autoimmune disease. *Exp Gerontol*, 1999, 34(4): 559-566.
- [4] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *New Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [5] Watanabe T, Fan J. Atherosclerosis and inflammation mononuclear cell recruitment and adhesion molecules with reference to the implication of ICAM-1/LFA-1 pathway in atherogenesis. *Int J Cardiol*, 1998, 66 Suppl 1: S45-53.
- [6] Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest*, 2001, 107(10): 1255-1262.
- [7] Hubbard AK, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. *Free Rad Biol Med*, 2000, 28(9): 1379-1386.
- [8] Shang Q, Lu FH, Wen PE, et al. Association between polymorphism of ICAM-1 K469E and elderly patients with coronary heart disease. *Chin J Geriatr*, 2005, 24(6): 444-445. (in Chinese) 商青, 路方红, 温培娥, 等. 老年冠心病患者细胞间黏附分子-1 基因 K469E 多态性研究. *中华老年医学杂志*, 2005, 24(6): 444-445.
- [9] Rao D, Jiang H, Zeng QT, et al. The study of intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphism C469T in patients with coronary heart disease. *J Clin Cardiol*, 2005, 21(11): 648-650. (in Chinese) 饶丹, 姜红, 曾秋棠, 等. 黏附分子 ICAM-1 基因 C469T 多态性与冠心病的关系. *临床心血管病杂志*, 2005, 21(11): 648-650.
- [10] Wang M, Li Y, Zhang PA, et al. Interaction of intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms and other exposure factors on coronary heart disease. *Clin J Lab Med*, 2006, 29(12): 1123-1125. (in Chinese) 汪明, 李艳, 张平安, 等. 冠心病患者细胞间黏附分子-1 基因多态性与其他暴露因素的交互作用的研究. *中华检验医学杂志*, 2006, 29(12): 1123-1125.
- [11] Wei YS, Tang RG, Yuan XH, et al. Association between polymorphism of intercellular adhesion molecular-1 gene K469E and coronary heart disease. *Chin J Immunol*, 2006, 22(11): 1056-1059. (in Chinese) 韦叶生, 唐任光, 袁锡华, 等. 细胞间黏附分子-1 基因 K469E 多态性与冠心病关系的研究. *中华免疫学杂志*, 2006, 22(11): 1056-1059.
- [12] Lu FH, Shang Q, Wen PE, et al. A study on K469E polymorphism of ICAM-1 and plasma level in patients with coronary heart disease. *Chin J Med Genet*, 2006, 23(2): 195-197. (in Chinese) 路方红, 商青, 温培娥, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病细胞间黏附分子 1 基因 K469E 多态性的研究. *中华医学遗传学杂志*, 2006, 23(2): 195-197.
- [13] Zhang SR, Xu LX, Gao QQ, et al. The correlation between ICAM-1 gene K469E polymorphism and coronary heart disease. *Chin J Med Genet*, 2006, 23(2): 205-207. (in Chinese) 章顺荣, 徐力辛, 高秋琦, 等. 细胞间黏附分子 1 基因 K469E 多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关联性研究. *中华医学遗传学杂志*, 2006, 23(2): 205-207.
- [14] Wen PE, Lu FH, Zhou W, et al. Study on relationship between K/E gene polymorphism and angina. *Chin J Public Health*, 2008, 24(7): 808-809. (in Chinese) 温培娥, 路方红, 周伟, 等. 细胞间黏附分子-1 基因多态性与心绞痛关系. *中国公共卫生*, 2008, 24(7): 808-809.
- [15] Zhou YL, Zhu MA, Ding Y. Association of intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphism and coronary heart disease. *J Pract Diag Ther*, 2008, 22(8): 581-584. (in Chinese) 周有利, 朱名安, 丁妍. 细胞间黏附分子-1 基因多态性与急性心梗相关性研究. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2008, 22(8): 581-584.
- [16] Li YJ, Han M, Guo B, et al. Association of K469E polymorphism of ICAM-1 and coronary heart disease. *Chin J Gerontol*, 2010, 30(23): 3494-3495. (in Chinese) 李英杰, 韩梅, 郭斌, 等. 细胞间黏附分子 1 基因 K469E 多态性与冠心病的关系. *中国老年学杂志*, 2010, 30(23): 3494-3495.
- [17] van de Stolpe A, van der Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *J Mol Med*, 1996, 74(1): 13-33.
- [18] Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2003, 170(2): 191-203.
- [19] Mizia-Stec K, Zahorska-Markiewicz B, Goliszek L. Adhesion molecules: atherosclerosis and coronary artery disease. *Przegląd Lek*, 2003, 60(3): 147-150.
- [20] Staunton DE, Marlin SD, Stratowa C, et al. Primary structure of ICAM-1 demonstrates interaction between members of the immunoglobulin and integrin supergene families. *Cell*, 1988, 52(6): 925-933.

(收稿日期: 2013-06-25)  
(本文编辑: 张林东)