

· 中国双生子人群队列研究 ·

探究中国双生子人群中的冠心病遗传-生活方式交互作用

奚玉娥¹ 高文静¹ 吕筠¹ 余灿清¹ 王胜锋¹ 黄涛¹ 孙点剑¹ 廖春晓¹
庞元捷¹ 逢增昌² 俞敏³ 汪华⁴ 吴先萍⁵ 董忠⁶ 吴凡⁷ 江国虹⁸ 王晓节⁹
刘彧¹⁰ 邓健¹¹ 陆林¹² 曹卫华¹ 李立明¹

¹北京大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系,北京 100191;²青岛市疾病预防控制中心,青岛 266033;³浙江省疾病预防控制中心,杭州 310051;⁴江苏省疾病预防控制中心,南京 210009;⁵四川省疾病预防控制中心,成都 610041;⁶北京市疾病预防控制中心,北京 100013;⁷上海市疾病预防控制中心,上海 200336;⁸天津市疾病预防控制中心,天津 300011;⁹青海省疾病预防控制中心,西宁 810007;¹⁰黑龙江省疾病预防控制中心,哈尔滨 150090;¹¹邯郸市疾病预防控制中心,邯郸 056001;¹²云南省疾病预防控制中心,昆明 650034

通信作者:曹卫华,Email:caowehua60@163.com

【摘要】 目的 分析中国成年双生子人群的冠心病遗传-生活方式交互作用。方法 利用中国双生子登记系统募集的研究对象,构建单变量交互作用模型,通过分析生活方式对冠心病遗传效应的效应修饰作用,探索冠心病的遗传-生活方式交互作用。结果 本研究共纳入 20 477 对≥25 岁的同性别双生子,含 395 例冠心病患者,其中 66 对双生子均患冠心病。调整年龄和性别后,当前吸烟、当前饮酒、体力活动和蔬果摄入等生活方式对冠心病的遗传效应均没有修饰作用(均 $P>0.05$)。结论 在本研究的中国成年双生子人群中未发现冠心病的遗传-生活方式交互作用。

【关键词】 冠心病; 生活方式; 遗传-环境交互作用; 双生子研究

基金项目:国家自然科学基金(81973126, 81711530051);公益性行业科研专项(201502006, 201002007)

Gene-lifestyle interaction on coronary heart disease in adult twins of China

Xi Yu'e¹, Gao Wenjing¹, Lyu Jun¹, Yu Canqing¹, Wang Shengfeng¹, Huang Tao¹, Sun Dianjianyi¹, Liao Chunxiao¹, Pang Yuanjie¹, Pang Zengchang², Yu Min³, Wang Hua⁴, Wu Xianping⁵, Dong Zhong⁶, Wu Fan⁷, Jiang Guohong⁸, Wang Xiaojie⁹, Liu Yu¹⁰, Deng Jian¹¹, Lu Lin¹², Cao Weihua¹, Li Liming¹

¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²Qingdao Municipal Center for Disease Control and Prevention, Qingdao 266033, China; ³Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China; ⁴Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China; ⁵Sichuan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Chengdu 610041, China; ⁶Beijing Center for Disease Prevention and Control, Beijing 100013, China; ⁷Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China; ⁸Tianjin Centers for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China; ⁹Qinghai Center for Diseases Prevention and Control, Xining 810007, China; ¹⁰Heilongjiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Harbin 150090, China; ¹¹Handan

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210707-00530

收稿日期 2021-07-07 本文编辑 李银鸽

引用格式:奚玉娥,高文静,吕筠,等.探究中国双生子人群中的冠心病遗传-生活方式交互作用[J].中华流行病学杂志,2022,43(5):649-654. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210707-00530.

Xi YE, Gao WJ, Lyu J, et al. Gene-lifestyle interaction on coronary heart disease in adult twins of China[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(5):649-654. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210707-00530.



Center for Disease Control and Prevention, Handan 056001, China; ¹² Yunnan Center for Disease Control and Prevention, Kunming 650034, China

Corresponding author: Cao Weihua, Email: caoweihua60@163.com

【Abstract】 Objective To explore the gene-lifestyle interaction on coronary heart disease (CHD) in adult twins of China. **Methods** Participants were selected from twin pairs registered in the Chinese National Twin Registry (CNTR). Univariate interaction model was used to estimate the interaction, via exploring the moderation effect of lifestyle on the genetic variance of CHD. **Results** A total of 20 477 same-sex twin pairs aged ≥ 25 years were recruited, including 395 CHD cases, and 66 twin pairs both had CHD. After adjustment for age and sex, no moderation effects of lifestyles, including current smoking, current drinking, physical activity, intake of vegetable and fruit, on the genetic variance of CHD were found ($P > 0.05$), suggesting no significant interactions. **Conclusion** There was no evidence suggesting statistically significant gene-lifestyle interaction on CHD in adult twins of China.

【Key words】 Coronary heart disease; Lifestyle; Gene-environment interaction; Twin study

Fund programs: National Nature Science Foundation of China (81973126, 81711530051); Special Fund for Health Scientific Research in the Public Welfare (201502006, 201002007)

冠心病所造成的疾病负担是我国重要的公共卫生问题。《中国心血管健康与疾病报告 2019》中指出,我国现存冠心病患者达 1 100 万^[1]。2017 年,冠心病是造成我国人群死亡的第二大原因,仅次于脑卒中^[2]。由于冠心病的死亡率和其变化速率均高于脑卒中,预计在未来将成为我国居民的首要死因^[3]。目前的研究发现环境和遗传因素均与冠心病风险相关^[4]。且大量的流行病学研究已发现吸烟^[5-7]、饮酒^[6,8]、体力活动^[9-11]和蔬果摄入^[12]等生活方式可通过与特定基因位点的交互作用,影响冠心病(心血管病)风险。

双生子模型通过同卵双生子(monozygotic twins, MZ)和异卵双生子(dizygotic twins, DZ)的相似性,将表型变异分解为遗传和环境效应。通过分析环境因素对表型遗传效应的效应修饰作用,从而探讨遗传因素和环境因素交互作用对表型的影响。然而,目前探讨冠心病遗传-生活方式交互作用的双生子研究非常缺乏。仅有的一项基于瑞典双生子登记系统的研究结果与基于基因位点的研究存在较大的差异^[13]。考虑到不同人群中冠心病的遗传易感性和生活方式存在差异,需要在我国双生子人群中继续探索冠心病的遗传-生活方式交互作用,为阐明冠心病的发病机制以及通过生活方式干预降低冠心病风险的可能性提供来自中国人群的研究证据。

对象与方法

1. 研究对象:来自中国双生子登记系统

(Chinese National Twin Registry, CNTR)^[14]募集的双生子。纳入标准:年龄 ≥ 25 岁;愿意参加问卷调查,并签署知情同意书。排除标准:多胞胎;双生子对内性别不一致;卵型、年龄、性别、生活方式和冠心病等信息缺失;双生子任何一方被排除,则此对双生子被排除。最终纳入 20 477 对 ≥ 25 岁的同性别双生子。本研究已通过北京大学生物医学伦理委员会的审核批准(IRB00001052-11029/14021)。

2. 研究方法及内容:CNTR 采用面访式问卷调查收集数据。

(1)冠心病患病情况:通过询问“您是否曾被县/区级或以上医院诊断患有冠心病(含心绞痛和心梗发作)”获得患病信息。

(2)卵型鉴定:采用问卷方法鉴定卵型:根据问题“你觉得你们这对双生子长得像不像”判断相似性,回答“长得非常像”且性别相同为 MZ,否则为 DZ。既往基于 CNTR 的研究通过将问卷结合建模鉴定卵型的方法与卵型鉴定的“金标准法”基因鉴定比较,发现其准确率高于 85%,满足大型流行病学调查的要求^[15-16]。

(3)生活方式:①吸烟定义为平均每天吸 ≥ 1 支的纸烟(或通过其他方式吸入等量的烟草),并且持续 ≥ 1 年;停止吸烟半年及以上为戒烟。通过询问“您是否吸烟?”获得吸烟信息,将研究对象分为当前吸烟和非当前吸烟(戒烟和不吸烟)。②饮酒定义为平均每日饮 ≥ 1 两的 52°白酒(含 26 g 酒精,或通过饮用其他酒类摄入等量的酒精),并且持续 ≥ 1 年;停止饮酒半年及以上为戒烟。询问研究对象“您是否饮酒”获得饮酒信息,将研究对象分为当前

饮酒和非当前饮酒(戒酒和不饮酒)。③体力活动和蔬果摄入:本研究结合问卷信息,将每周 ≥ 5 d、每天 ≥ 30 min 的中等或高强度的体力活动判定为有充足的体力活动(体力活动达标);将每天摄入 ≥ 300 g 蔬菜和 200 g 水果判定为有充足的蔬果摄入(摄入达标)。

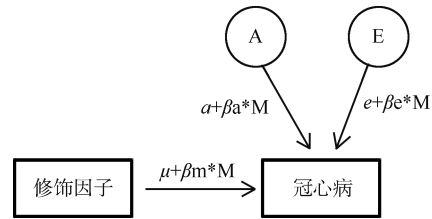
3. 统计学分析:

(1)描述性分析:按卵型描述研究对象的基本特征,采用随机效应的单因素线性和 logistic 回归模型判断其分布差异。其次,以双生子对为单位,分别在 MZ 和 DZ 中描述不同生活方式下的冠心病一致性分布。以当前吸烟为例,分为当前吸烟(双生子双方均吸烟)和非当前吸烟(双生子双方均不吸烟)两组,分别描述 MZ 和 DZ 的冠心病患病一致性,并用 logistic 回归模型检验其分布差异。如果双生子的冠心病均患病率在 MZ 中高于 DZ,提示冠心病可能受遗传因素的影响。如果吸烟组和不吸烟组间冠心病均患病率的卵型差异不一致,提示吸烟可能修饰冠心病的遗传效应,即可能具有冠心病的遗传-吸烟交互作用。

(2)单变量交互作用模型:MZ 共享 100% 的遗传物质,DZ 平均共享 50% 的分离基因;而环境因素在 MZ 和 DZ 中的效应相同。基于双生子的相似性,结构方程模型将表型的总变异(方差)分解为加性遗传效应(A)、显性遗传效应(D)、共同环境效应(C)和特殊环境效应(E)。模型原理和拟合过程参见本课题组的既往研究^[17]:当调整年龄和性别时,冠心病患病的最优模型为 AE 模型,因此本研究的交互作用分析均拟合 AE 模型。

Purcell 提出的单变量交互作用模型对双生子模型进行了拓展:将修饰因子(moderator, M)引入模型,通过 M 的函数表示 M 对表型方差(遗传和环境)的影响^[18-20]。通过分析当 M 处于不同水平时表型的遗传变异是否存在差异,来探索该表型的遗传-环境交互作用。以冠心病为表型,分别通过生活方式(M)的函数 $(a+\beta_a * M)^2$ 和 $(e+\beta_e * M)^2$ 表示冠心病的 A 和 E。其中 β_a 和 β_e 分别为生活方式对冠心病遗传和特殊环境效应的效应修饰系数。当 $\beta_a \neq 0$ 时,冠心病的遗传效应随生活方式的改变而改变,即发现冠心病的遗传-生活方式统计学交互作用(图 1)。

模型拟合过程:首先拟合含修饰效应(遗传和环境)的交互作用全模型,然后逐步拟合同时去掉遗传和环境修饰效应(令 $\beta_a = \beta_e = 0$)、单独去掉遗传



注:A 为加性遗传效应;E 为特殊环境效应;M 为修饰因子; a 和 e 为冠心病的通路系数; β_a 和 β_e 为对应的效应修饰系数; β_m 为 M 对表型的主效应系数

图 1 单变量遗传-环境交互作用模型(AE 模型)

修饰效应($\beta_a = 0$)和单独去掉环境修饰效应($\beta_e = 0$)的嵌套模型。通过似然比检验(likelihood ratio test)比较模型拟合效果, $P < 0.05$ 说明去掉某修饰效应改变模型的拟合效果,该修饰效应 $\neq 0$,即发现交互作用的证据。在模型拟合发现生活方式修饰冠心病遗传效应的基础上($\beta_a \neq 0$),进一步通过全模型的 β_a 说明修饰效应的大小和方向。

本研究采用 Stata/MP 14.0 软件进行数据清理和描述性分析,采用 R 3.6.0 软件的 OpenMx 2.12.2 程序包拟合结构方程模型,以双侧检验的 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:共纳入 20 477 对 ≥ 25 岁的同性别双生子,其中 MZ 13 908 对(67.9%),男性 12 773 对(62.4%),研究对象的年龄为(39.1 \pm 11.4)岁。在所有双生子中,共有 395 人(1.0%)患冠心病。研究对象的当前吸烟、当前饮酒、体力活动和蔬果摄入达标率分别为 29.3%、24.8%、43.5% 和 33.9%。与 DZ 相比,MZ 的年龄和蔬果摄入达标率较高,而男性占比和当前饮酒率较低(表 1)。

在双方均不吸烟的双生子对中,MZ 的冠心病

表 1 研究对象的基本特征

变量	同卵双生子 (n=27 816)	异卵双生子 (n=13 138)	合计 (n=40 954)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	39.4 \pm 11.5	38.6 \pm 11.0	39.1 \pm 11.4	<0.001
男性	17 084(61.4)	8 462(64.4)	25 546(62.4)	<0.001
冠心病患病	297(1.1)	98(0.7)	395(1.0)	0.053
当前吸烟	7 908(29.2)	3 789(29.5)	11 697(29.3)	0.127
当前饮酒	6 612(24.4)	3 283(25.6)	9 895(24.8)	0.001
体力活动达标	11 147(44.0)	5 077(42.4)	16 224(43.5)	0.642
蔬果摄入达标	8 329(34.9)	3 553(31.9)	11 882(33.9)	<0.001

注:年龄报告 $\bar{x} \pm s$,其他变量报告频数(%);P 值为采用随机效应的单变量线性和 logistic 回归模型检验研究对象基本特征的卵型分布差异结果

均患病率(0.4%)高于DZ(0.1%);但在均吸烟的双生子对中,冠心病均患病率的卵型差异无统计学意义。当前饮酒和蔬果摄入达标的冠心病患病一致性结果与当前吸烟相似。但体力活动达标的结果相反,均达标双生子对中MZ的冠心病均患病率高于DZ(0.6%和0.1%),而均未达标双生子对的冠心病均患病率没有卵型差异(表2)。

2. 冠心病的遗传-生活方式交互作用:在当前吸烟、当前饮酒、体力活动和蔬果摄入中,去掉遗传修饰效应的嵌套模型与全模型拟合效果的差异均无统计学意义($P>0.05$),因此尚不能提供冠心病遗传-生活方式交互作用的证据。当前饮酒的结果表明,去掉环境修饰效应(令 $\beta_e=0$)损害模型的拟合度($P=0.035$),因此饮酒修饰冠心病的特殊环境效应(表3)。

讨 论

本研究利用CNTR,通过单变量交互作用模型,在调整年龄和性别后,未发现当前吸烟、当前饮酒、体力活动和蔬果摄入等生活方式对冠心病遗传效应的修饰作用,即未发现具有统计学意义的冠心病遗传-生活方式交互作用。

与本研究结果相一致,Song等^[13]利用25 715对瑞典双生子,经过40年的随访,共收集到7 264例新发冠心病病例,通过单变量交互作用模型,该研究未发现冠心病的遗传-吸烟交互作用。然而,利用马尔默市饮食和癌症研究的24 443名研究对象,

Hindy等^[7]发现与低多基因风险评分(polygenic risk score, PRS)组相比($OR=2.01, 1.66\sim 2.42$),当前吸烟者中高PRS个体的冠心病风险下降($OR=1.44, 1.23\sim 1.68$),且男性中的交互效应较强;该研究进一步在男性中发现MRAS位点上的1个SNP位点与吸烟有显著的交互作用,影响冠心病风险。此外,基于特定基因位点的研究发现了众多基因位点可通过与吸烟的交互作用影响冠心病,包括APOE^[21-22]、SERPINE1^[23-24]和ADAMTS7^[25]等基因。以上研究表明,尽管在基因水平已发现众多的冠心病基因-吸烟交互作用证据,但双生子研究未能重复该研究结论。因此,在整体的遗传背景下,综合多种冠心病风险基因和保护基因的效应后,吸烟是否会影响人群的冠心病遗传效应,仍然需要进一步探讨。

本研究未发现冠心病的遗传-饮酒交互作用。与本研究结果不同,瑞典双生子研究在男性中发现冠心病发病的遗传-饮酒(每日标准饮酒份)交互作用($P=0.033$),但饮酒对冠心病遗传效应的修饰系数区间接近0($\beta_a=0.15, -0.27\sim -0.01$),因此该研究结果具有不确定性^[13]。本研究通过问卷收集自报的是否当前饮酒和冠心病患病信息,且冠心病病例数较少,信息收集的准确性、变量定义的差异和样本量的限制可能导致未发现该边界交互作用;此外,本双生子人群中发现男性冠心病的遗传度为0.69(0.59~0.77)^[17],远高于瑞典双生子研究中的遗传度(0.48),两项研究间冠心病遗传易感性的差异也可能造成研究结果的不一致。利用基因信息,不少研究发现了饮酒可通过与特定基因的交互作用

表2 不同生活方式下的冠心病一致性的卵型分布

变量	否-否 ^a		P值	是-是 ^b		P值
	同卵双生子	异卵双生子		同卵双生子	异卵双生子	
当前吸烟			0.016			0.101
均不患病	8 614(98.5)	3 890(98.8)		3 059(98.3)	1 291(98.6)	
均患病	35(0.4)	5(0.1)		13(0.4)	1(0.1)	
当前饮酒			0.002			0.357
均不患病	9 387(98.5)	4 272(98.8)		2 557(98.3)	1 169(98.6)	
均患病	43(0.5)	3(0.1)		9(0.3)	2(0.2)	
体力活动达标			0.088			0.017
均不患病	6 092(98.5)	2 940(98.5)		4 565(98.1)	2 029(98.7)	
均患病	18(0.3)	3(0.1)		26(0.6)	2(0.1)	
蔬果摄入达标			0.007			0.075
均不患病	7 290(98.1)	3 556(98.5)		3 754(98.6)	1 573(99.3)	
均患病	29(0.4)	2(0.1)		18(0.5)	2(0.1)	

注:括号外数据为人数,括号内数据为报告频数(%);^a分别代表双生子双方均不吸烟、均不饮酒、体力活动均未达标和蔬果摄入均未达标;^b分别代表双生子双方均吸烟、均饮酒、体力活动均达标和蔬果摄入均达标;P值为采用随机效应的多项logistic回归模型检验一致性的卵型分布

表 3 单变量交互作用模型拟合结果

生活方式	模型	-2LL	df	AIC	Δ -2LL	Δ df	P 值
当前吸烟	全模型	3 373.3	39 878	-76 382.7			
	$\beta_a = \beta_e = 0$	3 374.5	39 880	-76 385.5	1.1	2	0.564
	$\beta_a = 0$	3 374.0	39 879	-76 384.0	0.6	1	0.425
	$\beta_e = 0$	3 373.9	39 879	-76 384.1	0.5	1	0.468
当前饮酒	全模型	3 358.4	39 864	-76 369.6			
	$\beta_a = \beta_e = 0$	3 362.9	39 866	-76 369.1	4.6	2	0.103
	$\beta_a = 0$	3 358.4	39 865	-76 371.6	0.0	1	0.884
	$\beta_e = 0$	3 362.8	39 865	-76 367.2	4.5	1	0.035
体力活动	全模型	3 116.6	36 954	-70 791.5			
	$\beta_a = \beta_e = 0$	3 119.3	36 956	-70 792.7	2.8	2	0.249
	$\beta_a = 0$	3 116.6	36 955	-70 793.4	0.0	1	0.916
	$\beta_e = 0$	3 119.3	36 955	-70 790.7	2.8	1	0.095
蔬果摄入	全模型	2 883.3	34 566	-66 248.7			
	$\beta_a = \beta_e = 0$	2 889.0	34 568	-66 247.0	5.7	2	0.058
	$\beta_a = 0$	2 885.1	34 567	-66 248.9	1.8	1	0.183
	$\beta_e = 0$	2 886.5	34 567	-66 247.5	3.1	1	0.076

注:模型中调整年龄、性别; β_a 和 β_e 为遗传和环境方差的效应修饰系数;-2LL:-2倍对数似然函数值;df:自由度;AIC:赤池信息量准则; Δ :嵌套模型与全模型的差值;P值为各嵌套模型与全模型进行拟合效果差异性检验的结果

影响冠心病风险,包括 *CETP*^[26-27]、*IL-6*^[28]、*MVK*^[6] 和 *TXNIP*^[29] 等基因。因此,冠心病的遗传-饮酒交互作用仍需在未来更广泛的人群中进行验证。

本研究尚未发现体力活动对冠心病遗传效应的修饰作用。既往冠心病基因-体力活动交互作用的研究较少。对 502 635 名研究对象为期 6.1 年的随访发现,在高遗传风险评分(genetic risk score, GRS)组,与低体力活动者相比,中等和高强度体力活动分别降低 15% ($HR=0.85$, $0.78\sim 0.92$) 和 11% ($HR=0.89$, $0.82\sim 0.96$) 的冠心病风险。然而,与本研究结果相似,该研究未发现冠心病的 GRS-体力活动交互作用^[30]。在瑞典人群的研究中,*FTO* A 等位基因携带者的冠心病风险升高,但未发现冠心病的基因-体力活动交互作用^[10]。然而,有研究发现 *APOE*-体力活动的交互作用影响冠心病风险^[11]。另一项研究在女性中发现,体力活动修饰 *FTO* 与心血管病风险的关联效应:仅在体力活动水平较低女性中发现风险等位基因升高其风险^[9]。目前冠心病基因(遗传)-体力活动交互作用的研究较少,仅在特定基因位点中发现其交互作用,且研究结果不完全一致。因此,在整体遗传背景下,冠心病的遗传-体力活动仍需进一步的探索。

本研究未发现冠心病的遗传-蔬果摄入交互作用。目前尚未找到探索冠心病基因(遗传)-蔬果摄

入交互作用的研究。但有研究发现了心血管疾病的基因-蔬果摄入交互作用。在基于全球心脏研究芬兰队列的分析中,研究人员发现了 9p21(与心血管疾病关联最强的位点)的 rs2383206 变异与含蔬果摄入计算的膳食评分之间的交互作用:与低分组相比(心肌梗死和总心血管疾病风险分别为 1.31 和 1.22),中等得分降低 9p21 导致的心肌梗死风险 ($HR=1.17$, $1.05\sim 1.31$),但升高总心血管疾病风险 ($HR=1.35$, $1.10\sim 1.66$)^[31]。另一项研究发现蔬菜摄入能修饰 rs4977574 G 等位基因的总心血管疾病风险,但未在水果摄入中发现其交互作用^[12]。基于中国人群的数据,未来的研究可进一步提供冠心病基因(遗传)-蔬果摄入交互作用的证据。

本研究首次针对冠心病的遗传-生活方式交互作用提供中国双生子研究证据。双生子研究的优势在于,可利用表型总变异中分解出的遗传效应直接分析交互作用,不需要获得个体的基因位点信息。此外,双生子研究可探寻整体遗传背景下的交互作用,与基于特定位点的交互作用研究相比,其研究结果对人群的疾病预防与管理更具公共卫生意义。此外,本研究通过探讨不同的生活方式因素,包括当前吸烟、当前饮酒、体力活动和蔬果摄入对冠心病遗传效应的修饰作用,从而对冠心病的遗传-生活方式交互作用提供了新的证据。本研究的局限性在于,本研究为横断面研究,生活方式可能在患冠心病后发生改变,因此可能存在因果倒置。其次,通过自我报告式问卷调查收集生活方式数据时,可能造成一定程度的信息偏倚,从而影响研究结果。

综上所述,基于 CNTR 的 20 477 对 ≥ 25 岁的成年双生子,本研究未在当前吸烟、当前饮酒、体力活动和蔬果摄入等生活方式中发现冠心病的遗传-生活方式交互作用。由于目前冠心病遗传-生活方式交互作用的双生子研究较为缺乏,生活方式与冠心病的遗传效应是否存在交互作用仍未被完全阐明,今后需要继续研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 奚玉娥:分析、解释数据和起草文章;高文静、吕筠、余灿清、王胜锋、黄涛、孙点剑一、廖春晓、庞元捷、曹卫华:对文章的知识性内容作批评性审阅;逢增昌、俞敏、汪华、吴先萍、董忠、吴凡、江国虹、王晓节、刘彧、邓健、陆林:采集数据、提供支持性贡献;高文静、曹卫华、李立明:酝酿和设计实验;李立明:获取研究经费

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. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.
- The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2019:an updated summary [J]. Chin Circ J, 2020, 35(9): 833-854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.
- [2] Zhou MG, Wang HD, Zeng XY, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(10204):1145-1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
- [3] Zhao D, Liu J, Wang M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(4): 203-212. DOI:10.1038/s41569-018-0119-4.
- [4] Malakar AK, Choudhury D, Halder B, et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 16812-16823. DOI: 10.1002/jcp.28350.
- [5] Chen L, Xu YW, Wang QW, et al. Association of AdipoQ single-nucleotide polymorphisms and smoking interaction with the risk of coronary heart disease in Chinese Han population[J]. Clin Exp Hypertens, 2017, 39(8):748-753. DOI:10.1080/10641963.2017.1324479.
- [6] Miao L, Yin RX, Huang F, et al. The effect of *MVK-MMAB* variants, their haplotypes and G×E interactions on serum lipid levels and the risk of coronary heart disease and ischemic stroke[J]. Oncotarget, 2017, 8(42): 72801-72817. DOI:10.18632/oncotarget.20349.
- [7] Hindy G, Wiberg F, Almgren P, et al. Polygenic risk score for coronary heart disease modifies the elevated risk by cigarette smoking for disease incidence[J]. Circ Genom Precis Med, 2018, 11(1):e001856. DOI:10.1161/CIRCGEN.117.001856.
- [8] Hines LM, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. Alcohol consumption and high-density lipoprotein levels: the effect of ADH1C genotype, gender and menopausal status [J]. Atherosclerosis, 2005, 182(2):293-300. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2005.02.005.
- [9] Ahmad T, Chasman DI, Mora S, et al. The fat-mass and obesity-associated (FTO) gene, physical activity, and risk of incident cardiovascular events in white women[J]. Am Heart J, 2010, 160(6): 1163-1169. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.08.002.
- [10] Gustavsson J, Mehlig K, Leander K, et al. FTO genotype, physical activity, and coronary heart disease risk in Swedish men and women[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2014, 7(2):171-177. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.111.000007.
- [11] Gustavsson J, Mehlig K, Leander K, et al. Interaction of apolipoprotein E genotype with smoking and physical inactivity on coronary heart disease risk in men and women[J]. Atherosclerosis, 2012, 220(2): 486-492. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.011.
- [12] Hindy G, Ericson U, Hamrefors V, et al. The chromosome 9p21 variant interacts with vegetable and wine intake to influence the risk of cardiovascular disease: a population based cohort study[J]. BMC Med Genet, 2014, 15: 1220. DOI:10.1186/s12881-014-0138-x.
- [13] Song C, Chang Z, Magnusson PKE, et al. Genetic factors may play a prominent role in the development of coronary heart disease dependent on important environmental factors[J]. J Intern Med, 2014, 275(6): 631-639. DOI:10.1111/joim.12177.
- [14] Gao W, Cao W, Lv J, et al. The Chinese national twin registry: a 'gold mine' for scientific research[J]. J Intern Med, 2019, 286(3):299-308. DOI:10.1111/joim.12926.
- [15] Wang BQ, Gao WJ, Yu CQ, et al. Determination of Zygosity in Adult Chinese Twins using the 450K methylation array versus questionnaire data[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0123992. DOI:10.1371/journal.pone.0123992.
- [16] Gao WJ, Li LM, Cao WH, et al. Determination of zygosity by questionnaire and physical features comparison in Chinese adult twins[J]. Twin Res Hum Genet, 2006, 9(2): 266-71. DOI:10.1375/183242706776382446.
- [17] 王冬萌, 高文静, 吕筠, 等. 中国成年双生子人群的冠心病遗传度估计[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(5):700-704. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20190821-00612.
- Wang DM, Gao WJ, Lv J, et al. Heritability of coronary heart disease, based on the data from the Chinese adult twins[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(5): 700-704. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20190821-00612.
- [18] van der Sluis S, Posthuma D, Dolan CV. A note on false positives and power in G×E modelling of twin data[J]. Behav Genet, 2012, 42(1):170-186. DOI:10.1007/s10519-011-9480-3.
- [19] Medland SE, Neale MC, Eaves LJ, et al. A note on the parameterization of Purcell's G × E model for ordinal and binary data[J]. Behav Genet, 2009, 39(2): 220-229. DOI: 10.1007/s10519-008-9247-7.
- [20] Purcell S. Variance components models for gene-environment interaction in twin analysis[J]. Twin Res, 2002, 5(6):554-571. DOI:10.1375/136905202762342026.
- [21] Djoussé L, Myers RH, Province MA, et al. Influence of Apolipoprotein E, smoking, and alcohol intake on carotid atherosclerosis: national heart, lung, and blood institute family heart study[J]. Stroke, 2002, 33(5):1357-1361. DOI: 10.1161/01.str.0000014325.54063.1a.
- [22] Talmud PJ, Stephens JW, Hawe E, et al. The significant increase in cardiovascular disease risk in *APOEε4* carriers is evident only in men who smoke: potential relationship between reduced antioxidant status and ApoE4[J]. Ann Hum Genet, 2005, 69(Pt 6): 613-622. DOI: 10.1111/j.1529-8817.2005.00205.x.
- [23] Morange PE, Saut N, Alessi MC, et al. Association of plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 (SERPINE1) SNPs with myocardial infarction, plasma PAI-1, and metabolic parameters: the HIFMECH study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(10):2250-2257. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.149468.
- [24] Su SY, Chen SF, Zhao JG, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 gene: selection of tagging single nucleotide polymorphisms and association with coronary heart disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(4): 948-954. DOI:10.1161/01.ATV.0000204731.17646.f2.
- [25] Saleheen D, Zhao W, Young R, et al. Loss of cardioprotective effects at the *ADAMTS7* locus as a result of gene-smoking interactions[J]. Circulation, 2017, 135(24): 2336-2353. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022069.
- [26] Fumeron F, Betouille D, Luc G, et al. Alcohol intake modulates the effect of a polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene on plasma high density lipoprotein and the risk of myocardial infarction[J]. J Clin Invest, 1995, 96(3):1664-1671. DOI:10.1172/JCI118207.
- [27] Kakko S, Tamminen M, Päivänsalo M, et al. Variation at the cholesteryl ester transfer protein gene in relation to plasma high density lipoproteins cholesterol levels and carotid intima-media thickness[J]. Eur J Clin Invest, 2001, 31(7):593-602. DOI:10.1046/j.1365-2362.2001.00859.x.
- [28] Chen H, Ding SF, Liu X, et al. Association of interleukin-6 genetic polymorphisms and environment factors interactions with coronary artery disease in a Chinese Han population[J]. Clin Exp Hypertens, 2018, 40(6): 514-517. DOI:10.1080/10641963.2017.1403618.
- [29] Wang XB, Han YD, Zhang S, et al. Associations of polymorphisms in *TXNIP* and gene-environment interactions with the risk of coronary artery disease in a Chinese Han population[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(12): 2362-2373. DOI:10.1111/jcmm.12929.
- [30] Tikkanen E, Gustafsson S, Ingelsson E. Associations of fitness, physical activity, strength, and genetic risk with cardiovascular disease: longitudinal analyses in the UK Biobank study[J]. Circulation, 2018, 137(24): 2583-2591. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032432.
- [31] Do R, Xie CC, Zhang XH, et al. The effect of chromosome 9p21 variants on cardiovascular disease may be modified by dietary intake: evidence from a case/control and a prospective study[J]. PLoS Med, 2011, 8(10): e1001106. DOI:10.1371/journal.pmed.1001106.