

# 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ 基因 单核苷酸多态性及单体型 与脂蛋白 a 关联的研究

解惠坚 海波 郭志荣 周正元 刘萌萌 武鸣

**【摘要】** 目的 分析过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) $\alpha$ 基因 3 个单核苷酸多态性(SNP) L162V(rs1800206)、7G>C(rs4253778)和 1A>C(rs135539)与脂蛋白 a[Lp(a)]的关联,并通过构建单体型进一步分析 PPAR $\alpha$ 基因对 Lp(a)水平的调控。方法 采用单纯随机抽样方法抽取“江苏省多代谢异常和代谢综合征防治研究(PMMJS)”队列人群中 644 名研究对象,对其基线血样本进行 PPAR $\alpha$ 基因多态性检测。利用 $\chi^2$ 检验确定人群是否符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,运用线性回归模型分析单个 SNP 与 Lp(a)的关联。采用 SNPstats 软件构建 3 个 SNP 的单体型并进行关联分析。结果 调整性别、年龄、吸烟、饮酒和 BMI 后,显性模型结果显示,与野生纯合子(LL)相比,携带 162V 等位基因(LV+VV)Lp(a)水平平均升高 57.70 mg/L(95%CI:32.03~83.37 mg/L), $P<0.001$ 。共显性模型中,162V 杂合子(LV)与野生纯合子相比,Lp(a)水平平均升高 60.25 mg/L(95%CI:34.18~86.33 mg/L), $P<0.001$ 。与频率最高的单体型 A-G-L(1A>C,7G>C,L162V)相比,携带单体型 A-G-V 和单体型 C-G-V 分别升高 Lp(a)水平 41.87 mg/L 和 51.48 mg/L, $P$ 值分别为 0.012 0 和 0.009 7。结论 162V 等位基因携带与升高的 Lp(a)水平有显著关联,单体型 A-G-V 和 C-G-V 可能是影响 Lp(a)的危险因子,PPAR $\alpha$ 基因是调控 Lp(a)的重要遗传标记。

**【关键词】** 过氧化物酶体增殖物激活受体;脂蛋白 a;单体型;单核苷酸多态性

**Association between polymorphisms, haplotypes of peroxisome proliferators activated receptor  $\alpha$  gene and the level of lipoprotein (a)** Xie Huijian<sup>1</sup>, Hai Bo<sup>1</sup>, Guo Zhirong<sup>1</sup>, Zhou Zhengyuan<sup>2</sup>, Liu Mengmeng<sup>1</sup>, Wu Ming<sup>3</sup>. 1 Department of Public Health, Medical College of Soochow University, Suzhou 215123, China; 2 Changshu Center for Disease Control and Prevention, Jiangsu Province; 3 Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention

Corresponding authors: Guo Zhirong, Email: guozhirong28@163.com; Wu Ming, Email: jswuming@vip.sina.com

This work was supported by a grant from the Scientific Research Fund of National Ministry of Health of China (No.WKJ2004-2-014).

**【Abstract】 Objective** The aim of this study was to investigate the association between three single-nucleotide polymorphisms (SNP) of in the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) $\alpha$  gene and the level of lipoprotein (a) [Lp(a)]. **Methods** Participants were recruited under the framework of a cohort populations survey from the PMMJS (Prevention of Multiple Metabolic Disorders and MS in Jiangsu Province) which was conducted in the urban community of Jiangsu province from 1999 to 2007. 644 subjects (234 males, 410 females) were randomly selected and genotyped for three polymorphisms which were used as genetic marker for PPAR $\alpha$  gene (rs1800206, rs4253778 and rs135539). Data related to individual polymorphism and haplotype were available for analysis.  $\chi^2$  test was used to determine if the whole population was in Hardy-Weinberg genetic equilibrium. Linear regression models were used to analyze the association between SNPs in PPAR $\alpha$  gene and the level of Lp(a). Associations between PPAR $\alpha$  haplotypes and serum Lp(a) levels were analyzed by the SNPstats software. **Results** In the dominant model, after factors as sex, age,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.07.007

基金项目:卫生部科学研究基金(WKJ2004-2-014)

作者单位:215123 苏州大学医学部公共卫生学院流行病与卫生统计教研室(解惠坚、海波、郭志荣、刘萌萌);江苏省常熟市疾病预防控制中心(周正元);江苏省疾病预防控制中心(武鸣)

通信作者:郭志荣, Email: guozhirong28@163.com; 武鸣, Email: jswuming@vip.sina.com

smoking, alcohol and BMI were adjusted, the presence of the V162 allele of L162V appeared associated with a high level of Lp(a) (mean difference was 57.70 mg/L (95%CI: 32.03–83.37 mg/L),  $P < 0.001$ ). Data from the haplotype analysis revealed that A–G–V and C–G–V haplotype (established by 1A>C, 7G>C L162V) were significantly associated with a higher level of Lp(a) ( $P = 0.012$  and 0.009 7). **Conclusion** Results from our study might help to clarify the role of PPAR $\alpha$  gene in regulation of Lp(a) and the evaluation of its polymorphisms and haplotypes which were characterized as genetic factors for Lp(a).

**【Key words】** Peroxisome proliferator-activated receptor; Lipoprotein (a); Haplotype; Polymorphism

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) $\alpha$ 为贝特类药物主要作用靶点,激活的PPAR $\alpha$ 可调节脂代谢相关蛋白或酶基因表达和转录水平,产生明显降低血清TG、升高HDL-C的作用,并轻度降低TC、减少LDL-C的含量<sup>[1]</sup>。Jones等<sup>[2]</sup>曾报道吉非贝齐可降低TG正常人群的脂蛋白a[Lp(a)]水平。现已证实Lp(a)与动脉粥样硬化相关,是心血管病独立危险因素<sup>[3]</sup>。PPAR $\alpha$ 基因位于人类22号染色体上,在肝、肾、心脏和肌肉等脂肪酸代谢旺盛组织中高度表达<sup>[4]</sup>。PPAR $\alpha$ 基因有8个外显子和7个内含子,其诸多单核苷酸多态性(SNP)均参与血脂异常、胰岛素抵抗、糖尿病和心血管病等的发生发展<sup>[5]</sup>。位于第5号外显子162位密码子的C→G突变(L162V)被证实为功能性位点<sup>[6]</sup>,研究发现此多态性与血浆TG、LDL-C、HDL-C、APOB和APOA1水平均存在关联<sup>[5]</sup>; 7G>C位于PPAR $\alpha$ 基因的第7号内含子C→G碱基替换,Flavell等<sup>[7]</sup>发现此位点与TG水平降低有关,并参与调控动脉粥样硬化进程相关基因;位于1号内含子的多态性位点1A>C被认为与2型糖尿病患者的血糖代谢异常有关<sup>[8]</sup>。本研究分析L162V、7G>C和1A>C三个SNP与Lp(a)的关联,并通过构建单体型探讨PPAR $\alpha$ 基因对Lp(a)复杂的调控作用。

## 对象与方法

1. 研究对象:来自“江苏省多代谢异常和代谢综合征防治研究(PMMJS)”队列人群<sup>[9]</sup>。2009年10月随访4 083人,在排除基线时心血管病(心肌梗死、中风、外周血管性病等36例,其中11例死亡)、糖尿病(289例,其中31例死亡)、BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup>(27例,其中2例死亡)的基础上,采用单纯随机抽样方法抽取644名研究对象,对其基线血样本提取DNA并进行PPAR多态性检测,研究中涉及的各项临床和生化指标以及人口统计学资料均来源于基线数据。PMMJS基线调查和队列随访时均获得所有研究对象知情同意。

2. 研究方法:研究对象在基线和随访调查时均填写饮食及体力活动问卷,并采集空腹8 h静脉血。

调查内容包括一般情况、主要疾病史、吸烟和饮酒情况。人体测量值包括身高、体重、WC、HC,并计算BMI(kg/m<sup>2</sup>)。实验室检测包括基线和随访时FPG(葡萄糖氧化酶法)、TG(GPO-PAP法)、TC(GPO-PAP法)。Lp(a)水平采用免疫浊度法测定,检测仪器为日立7020全自动生化分析仪。

本研究选择SNP的依据为最小等位基因频率(MAF)>5%,PPAR $\alpha$ 与多代谢异常有关,且位于基因片段功能区或可能改变功能区的SNP。选取L162V位于PPAR $\alpha$ 基因第5外显子;7G>C位于PPAR $\alpha$ 的第7内含子;1A>C位于PPAR $\alpha$ 的第1内含子。采用德国Qiagen公司试剂盒提取DNA。DNA质量采用琼脂糖凝胶电泳法检测,利用分光光度法测定浓度。基因多态性检测采用TaqMan荧光探针法。上游引物:5′-ACA ATC ACT CCT TAA ATA TGG TGG -3′;下游引物:5′-AAG TAG GGA CAG ACA GGA CCA GTA -3′。以ABI Prism7000软件Allelic Discrimination程序进行基因分型。

3. 统计学分析:计量资料属于正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;偏态分布资料采用中位数与四分位数间距表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验;计数资料计算率并采用 $\chi^2$ 检验进行比较。等位基因频率和基因型频数采用直接计数法统计, $\chi^2$ 检验以确定基因频数在全人群中是否符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律。应用SHEsis(<http://analysis.bio-X.cn>)软件对各位点进行连锁平衡检验。使用SNPstats软件(<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>),运用线性回归模型分析单个SNP与Lp(a)的关联,并构建3个SNP的单体型,进行关联分析。

## 结 果

1. 基线资料:644名研究对象中男性234人,女性410人。与女性相比,男性TG、WC水平及吸烟和饮酒率较高( $P < 0.05$ );两组间职业体力活动分布的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而BMI、TC、Lp(a)和FPG的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表 1 不同性别研究对象基线特征比较

变量	总人群(n=644)	男性(n=234)	女性(n=410)	检验值	P 值
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	50.52 ± 9.39	51.10 ± 9.91	50.20 ± 9.08	1.174 <sup>c</sup>	0.241
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	23.01 ± 3.14	23.07 ± 3.00	22.98 ± 3.23	0.341 <sup>c</sup>	0.733
职业体力活动 <sup>a</sup>				57.392 <sup>d</sup>	<0.001
脑力	139(21.6)	87(37.2)	52(12.7)		
体力	505(78.4)	147(62.8)	358(87.3)		
TG(mmol/L) <sup>b</sup>	1.28(1.03 ~ 1.64)	1.31(1.03 ~ 1.85)	1.27(1.02 ~ 1.56)	3.376 <sup>c</sup>	0.001
TC( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	5.10 ± 1.12	5.13 ± 1.31	5.09 ± 1.11	0.445 <sup>c</sup>	0.657
Lp(a)(mg/L) <sup>b</sup>	134.68(68.60 ~ 223.75)	135.19(63.25 ~ 225.50)	131.50(74.79 ~ 218.25)	-0.127 <sup>c</sup>	0.899
吸烟 <sup>a</sup>	163(25.3)	148(63.2)	15(3.7)	334.046 <sup>d</sup>	<0.001
饮酒 <sup>a</sup>	177(27.5)	147(62.8)	30(7.3)	257.460 <sup>d</sup>	<0.001
FPG( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	5.04 ± 0.73	5.01 ± 0.77	5.05 ± 0.71	-0.636 <sup>c</sup>	0.525
WC( $\bar{x} \pm s$ , cm)	81.17 ± 10.26	83.65 ± 10.10	79.95 ± 10.12	5.693 <sup>c</sup>	<0.001

注: <sup>a</sup> 括号外数据为人数, 括号内数据为比例(%); <sup>b</sup> 括号外数据为中位数, 括号内数据为四分位数间距; <sup>c</sup> 为 *t* 值; <sup>d</sup> 为  $\chi^2$  值; <sup>e</sup> 为 *u* 值

2. 单个 SNP 关联分析: L162V、7G>C 和 1A>C 次要等位基因频率在总人群中分别为 16.3%、16.1% 和 27.5%。调整性别、年龄、吸烟、饮酒和 BMI 后, 显性模型结果显示, 与野生纯合子(LL)相比, 162V 等位基因(LV+VV)携带使 Lp(a) 水平平均升高 57.70 (95%CI: 32.03 ~ 83.37)mg/L, *P*<0.001。共显性模型中, 162V 杂合子(LV)与野生纯合子(LL)相比, Lp(a) 水平平均升高 60.25 (95%CI: 34.18 ~ 86.33) mg/L, *P*<0.001。1A>C、7G>C 与 Lp(a) 的关联无统计学意义(表 2)。

表 2 L162V、7G>C 和 1A>C 次要等位基因频率及与 Lp(a) 的关联分析

基因型	均差(95%CI)	P 值
1A>C rs135539 <sup>a</sup>		
AA(345)	0	
AC(244)	-21.57(-47.29 ~ 4.15)	0.26
CC(55)	-11.81(-56.64 ~ 33.02)	
AC+CC(299)	-19.80(-44.12 ~ 4.52)	0.11
C(%) 27.5		
L162V rs1800206 <sup>a</sup>		
LL(447)	0	
LV(184)	60.25(34.18 ~ 86.33)	<0.001
VV(13)	-1.06(-110.46 ~ 108.33)	
LV+VV(197)	57.70(32.03 ~ 83.37)	<0.001
V(%) 16.3		
7G>C rs4253778 <sup>a</sup>		
GG(460)	0	
GC(161)	-18.47(-47.84 ~ 10.89)	0.1
CC(23)	-62.57(-128.22 ~ 3.07)	
GC+CC(184)	-24.69(-52.39 ~ 3.01)	0.081
C(%) 16.1		

注: 调整性别、年龄、吸烟、饮酒和 BMI; <sup>a</sup> 括号内数据为人数

3. 单体型分析: 在 8 个可能的单体型中, 分析 7 个主要单体型(频率 ≥ 1%) 与 Lp(a) 水平的关联(表 3)。

结果显示调整性别、年龄、吸烟、饮酒和 BMI 后, 与频率最高的单体型 A-G-L (1A>C、7G>C、L162V) 相比, 携带单体型 A-G-V, Lp(a) 水平平均升高 41.87 (95%CI: 9.23 ~ 74.52)mg/L, *P*=0.012; 携带单体型 C-G-V, Lp(a) 水平平均升高 51.48 (95%CI: 12.58 ~ 90.38)mg/L, *P*=0.0097。

表 3 PPARα 3 个 SNP 单体型与 Lp(a) 水平的关联

单体型	Intro 1A3C	7G>C	L162V	频率	均差(95%CI)	P 值
H1	A	G	L	0.533 8	0	
H2	C	G	L	0.183 8	-15.99(-39.05 ~ 7.06)	0.17
H3	A	C	L	0.088 3	-16.57(-46.47 ~ 13.34)	0.28
H4	A	G	V	0.083 5	41.87(9.23 ~ 74.52)	0.012
H5	C	G	V	0.053 5	51.48(12.58 ~ 90.38)	0.009 7
H6	C	C	L	0.036 3	-32.93(-81.00 ~ 15.14)	0.18
H7	A	C	V	0.019 9	11.21(-50.92 ~ 73.34)	0.72

注: 调整性别、年龄、吸烟、饮酒、BMI

## 讨 论

本研究结果显示 L162V 与 Lp(a) 水平显著相关, 携带突变型等位基因 162V 可升高血浆 Lp(a) 水平。本研究人群中 162V 等位基因频率为 16.3%, 而欧洲人群为 6.0% ~ 14.0%<sup>[10-12]</sup>, 巴西人群为 5.2%<sup>[13]</sup>, 美国黑人人仅 1.5%<sup>[14]</sup>。Aberle 等<sup>[10]</sup>曾发现携带 162V 等位基因可升高 Lp(a) 水平, 但差异无统计学意义。已证实在不同种族间 162V 等位基因与血浆 TC、LDL-C、apoB、HDL-C 和 apoA-I 等血脂成分的变化显著相关<sup>[6, 11, 15]</sup>。L162V 多态性是 PPARα 基因第 5 号外显子上的一个错义突变, C→G 碱基替换导致缬氨酸替代亮氨酸。共转染实验发现 V162-PPARα 基因的转录活性是 L162-PPARα 基因的 2 倍<sup>[6]</sup>。由此推测 L162V 多态性调节 Lp(a) 水平

的机制可能为, L162V突变后改变DNA结合域的氨基酸种类, 引起蛋白质构象改变, 162V等位基因使PPAR $\alpha$ 的转录活性增加<sup>[6]</sup>, 继而影响PPAR $\alpha$ 下游脂代谢相关酶或蛋白的基因转录水平和表达程度, 最终升高血浆Lp(a)水平。

PPAR $\alpha$ 是脂肪酸代谢的关键调节器。Djouadi等<sup>[16]</sup>报道PPAR $\alpha$ 基因敲除小鼠的细胞脂肪酸(FA)外流受阻导致肝脏和心脏脂质累积, 导致雄性小鼠死亡率增加100%, 雌性增加25%。另一研究报道PPAR $\alpha$ 基因敲除小鼠TC水平显著升高<sup>[17]</sup>。贝特类药物通过PPAR $\alpha$ 介导增加脂肪酸摄取和氧化, 增加脂蛋白酯酶(LPL)的转录并抑制载脂蛋白C-III的转录, 使富含TG的脂蛋白脂解, 降低血浆TG水平。此外, 贝特类药物还可以升高HDL-C浓度, 这一作用依赖于PPAR $\alpha$ 激活后调节肝载脂蛋白A-I和A-II<sup>[18]</sup>。Mazzotti等<sup>[13]</sup>在巴西人群中发现, 7G>C与L162V构建的单体型C-L携带者与最高频率单体型G-L相比, 可增加血脂异常发病风险, 而单体型C-V则降低LDL-C水平。Flavell等<sup>[8]</sup>在高加索2型糖尿病人群中发现1A>C和7G>C通过交互作用降低糖尿病的初诊年龄。本研究单体型分析显示与最高频率单体型A-G-L(1A>C、7G>C、L162V)相比, 单体型A-G-V和C-G-V携带者具有更高的Lp(a)水平。内含子7G>C和1A>C在单关联分析中, 未显示对Lp(a)水平产生显著影响, 因此认为位于非编码区的内含子7G>C和1A>C可能连接在一起, 影响外显子上的功能性位点L162V的转录速度和转录时间, 导致PPAR $\alpha$ 基因所在的22号染色体产生不同的剪切体, 并改变所合成蛋白的折叠和结构, 继而产生对Lp(a)的危险效应, 提示A-G-V和C-G-V可能是Lp(a)的重要遗传标记。

近期研究发现Lp(a)是剩余心血管风险的显著决定因素<sup>[19]</sup>, 有专家建议对冠心病高危个体以及降LDL-C治疗反应差的个体进行Lp(a)检测<sup>[20]</sup>。Lp(a)对传统降脂药物相对耐受, 贝特类药物对Lp(a)的作用仍存在争议, 有研究认为吉非贝齐可以降低Lp(a)水平<sup>[2]</sup>, 但在高TG血症患者中无明显作用。本研究中携带162V等位基因和单体型A-G-V、C-G-V可升高血浆Lp(a)水平, 表现出对Lp(a)的危险作用是与对应的野生型、频率最高的单体型携带者相比较得出的, 这与贝特类药物通过激活PPAR $\alpha$ 表现的脂质保护作用并不矛盾。PPAR $\alpha$ 基因诸多SNP通过独立作用或与其他SNP组成单体型对血脂产生复杂且不同方向的调节作用, 使得PPAR $\alpha$ 激动

剂在不同基因型和单体型携带人群间产生特异性。正如本研究发现携带162V等位基因和单体型A-G-V、C-G-V可升高Lp(a)水平, 当此基因型或单体型携带者使用贝特类药物时, 产生相对轻微甚至不产生预期的降脂作用。PPAR $\alpha$ 基因上其他功能性SNP以及SNP间复杂的相互影响均可能使PPAR $\alpha$ 激动剂在不同个体间产生特异性, 因此从遗传角度而言, 在分子水平深入研究PPAR $\alpha$ 的生理学和药理学功能, 为临床上针对不同基因型个体有选择性地使用贝特类药物提供依据。

本研究首次在汉族人群中证实PPAR $\alpha$ 基因的L162V多态性与Lp(a)水平显著相关, 与内含子1A>C和7G>C构建的单体型A-G-V和C-G-V可升高Lp(a)水平, 这些发现将有助于阐明PPAR $\alpha$ 基因在脂蛋白代谢中的作用及其多态性可能作为Lp(a)的遗传危险因素。

#### 参 考 文 献

- [1] Barter PJ, Rye KA. Is there a role for fibrates in the management of dyslipidemia in the metabolic syndrome? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(1):39-46.
- [2] Jones PH, Pownall HJ, Patsch W, et al. Effect of gemfibrozil on levels of lipoprotein[a] in type II hyperlipoproteinemic subjects [J]. *J Lipid Res*, 1996, 37(6):1298-1308.
- [3] Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies [J]. *Circulation*, 2000, 102(10):1082-1085.
- [4] Eurlings PM, van der Kallen CJ, Geurts JM, et al. Identification of the PPARA locus on chromosome 22q13.3 as a modifier gene in familial combined hyperlipidemia [J]. *Mol Genet Metab*, 2002, 77(4):274-281.
- [5] Yong EL, Li J, Liu MH. Single gene contributions: genetic variants of peroxisome proliferator-activated receptor (isoforms alpha, beta/delta and gamma) and mechanisms of dyslipidemias [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2008, 19(2):106-112.
- [6] Flavell DM, Pineda Torra I, Jamshidi Y, et al. Variation in the PPARalpha gene is associated with altered function in vitro and plasma lipid concentrations in type II diabetic subjects [J]. *Diabetologia*, 2000, 43(5):673-680.
- [7] Flavell DM, Jamshidi Y, Hawe E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2002, 105(12):1440-1445.
- [8] Flavell DM, Ireland H, Stephens JW, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene variation influences age of onset and progression of type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2005, 54(2):582-586.
- [9] Hu XS, Guo ZR, Zhou H, et al. Study on the prevalence of metabolic syndrome among 35-74 year-olds in Jiangsu province

- [J]. Chin J Epidemiol, 2006, 27(9): 751-756. (in Chinese)  
胡晓抒, 郭志荣, 周慧, 等. 江苏省35~74岁人群代谢综合征的流行病学调查[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(9): 751-756.
- [10] Aberle J, Hopfer I, Beil FU, et al. Association of peroxisome proliferator-activated receptor delta + 294T/C with body mass index and interaction with peroxisome proliferator-activated receptor alpha L162V [J]. Int J Obes (Lond), 2006, 30(12): 1709-1713.
- [11] Vohl MC, Lepage P, Gaudet D, et al. Molecular scanning of the human PPAR  $\alpha$  gene: association of the L162V mutation with hyperapobetalipoproteinemia [J]. J Lipid Res, 2000, 41(6): 945-952.
- [12] Tai ES, Collins D, Robins SJ, et al. The L162V polymorphism at the peroxisome proliferator activated receptor alpha locus modulates the risk of cardiovascular events associated with insulin resistance and diabetes mellitus; the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT) [J]. Atherosclerosis, 2006, 187(1): 153-160.
- [13] Mazzotti DR, Singulane CC, Ota VK, et al. PPARalpha polymorphisms as risk factors for dyslipidemia in a Brazilian population [J]. Mol Genet Metab, 2011, 102(2): 189-193.
- [14] Volcik KA, Nettleton JA, Ballantyne CM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor [alpha] genetic variation interacts with n-6 and long-chain n-3 fatty acid intake to affect total cholesterol and LDL-cholesterol concentrations in the Atherosclerosis Risk in Communities Study [J]. Am J Clin Nutr, 2008, 87(6): 1926-1931.
- [15] Lacquemant C, Lepretre F, Pineda TI, et al. Mutation screening of the PPARalpha gene in type 2 diabetes associated with coronary heart disease [J]. Diabetes Metab, 2000, 26(5): 393-401.
- [16] Djouadi F, Weinheimer CJ, Saffitz JE, et al. A gender-related defect in lipid metabolism and glucose homeostasis in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-deficient mice [J]. J Clin Invest, 1998, 102(6): 1083-1091.
- [17] Peters JM, Hennuyer N, Staels B, et al. Alterations in lipoprotein metabolism in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-deficient mice [J]. J Biol Chem, 1997, 272(43): 27307-27312.
- [18] Lamb RG, Koch JC, Bush SR. An enzymatic explanation of the differential effects of oleate and gemfibrozil on cultured hepatocyte triacylglycerol and phosphatidylcholine biosynthesis and secretion [J]. Biochim Biophys Acta, 1993, 1165(3): 299-305.
- [19] Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, et al. Lipoprotein (a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial [J]. Circulation, 2013.
- [20] Assmann G, Cullen P, Fruchart JC, et al. Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2005, 15(5): 373-381.

(收稿日期: 2013-12-17)

(本文编辑: 张林东)