

早发冠心病发病机制相关基因多态性研究进展

雷悦云¹ 邵磊¹ 高传玉² 张优^{2,3}

(1. 郑州大学第二附属医院心内科, 河南 郑州 450000; 2. 郑州大学华中阜外医院心内科 阜外华中心血管病医院 河南省人民医院心脏中心 河南省冠心病防治重点实验室, 河南 郑州 450000; 3. 河南省心血管流行病学研究中心, 河南 郑州 450000)

【摘要】 早发冠心病是指发病年龄男性 ≤ 55 岁、女性 ≤ 65 岁,发生于青年的冠心病,多伴有家族史,遗传因素的影响更为重要。随着基因检测技术的进步,人们试图从基因多态性的角度揭示早发冠心病的发生,为其预防和治疗提供依据。目前对早发冠心病致病基因的寻找大多集中在内皮损伤、炎症反应、脂质代谢异常、血栓形成等主要发病机制,现基于国内外研究进展,拟从发病机制的角度论述多种类型的基因多态性与早发冠心病风险之间的关系。

【关键词】 早发冠心病;发病机制;基因多态性;单核苷酸多态性

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.04.010

Gene Polymorphisms Related to Pathogenesis of Premature Coronary Artery Disease

LEI Yueyun¹, SHAO Lei¹, GAO Chuanyu², ZHANG You^{2,3}

(1. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan, China; 2. Department of Cardiology, Central China Fuwai Hospital, Zhengzhou University, Fuwai Central Vascular Disease Hospital, Heart Center of Henan People's Hospital, Henan Key Laboratory for Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease, Zhengzhou 450000, Henan, China; 3. Henan Cardiovascular Epidemiology Research Center, Zhengzhou 450000, Henan, China)

【Abstract】 Premature coronary artery disease (PCAD) refers to the onset of coronary artery disease in young people whose age is male less than 55 years old and female less than 65 years old, often accompanied by family history, and the influence of genetic factors is more important. With the progress of gene detection technology, people try to reveal the occurrence of PCAD from the perspective of gene polymorphism so as to provide basis for its prevention and treatment. At present, the search for PCAD pathogenic genes is mostly focused on endothelial injury, inflammatory response, abnormal lipid metabolism, thrombosis and other major pathogenesis. Based on domestic and foreign research progress, this paper intends to discuss the relationship between different types of gene polymorphism and the risk of PCAD from the perspective of pathogenesis.

【Key words】 Premature coronary artery disease; Pathogenesis; Gene polymorphism; Single nucleotide polymorphism

冠心病是指经冠状动脉造影明确至少一支主要冠状动脉(左主干、左前降支、左回旋支或右冠状动脉)狭窄 $\geq 50\%$,临床表现为隐匿型冠心病、稳定性冠心病、不稳定型心绞痛、非ST段抬高心肌梗死及ST段抬高心肌梗死的一类严重危害人类生命健康的疾病。《中国心血管健康与疾病报告2020概要》^[1]推算中国冠心病患者约1139万,约3%的冠心病发生在40岁以下的患者中^[2],根据美国胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告(National Cholesterol Education

Programs Adult Treatment Panel III, NCEP-ATP III)规定,一般将发病年龄男性 ≤ 55 岁,女性 ≤ 65 岁的冠心病患者称为早发冠心病(premature coronary artery disease, PCAD)患者。PCAD多伴有家族史,遗传因素的影响更为重要^[3]。随着基因检测技术的进步,人们试图从基因多态性的角度揭示PCAD的发生,目前对PCAD致病基因的寻找大多集中在内皮损伤、炎症反应、脂质代谢异常、血栓形成等主要发病机制。现基于国内外研究进展,拟从上述主要发病机制的角度对不同类

型的基因多态性与 PCAD 风险之间的关系进行论述。

1 基因多态性与 PCAD 发病风险的相关研究

1.1 内皮损伤相关基因多态性

血管内皮细胞能控制液体的通过和细胞从管腔向血管壁的迁移,分泌调节血管舒缩张力的因子、黏附分子等,维持正常血压和血液层流,内皮功能的损伤是动脉粥样硬化发生的始动关键环节。

1.1.1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 能调节血管的收缩与舒张、平滑肌细胞的迁移等。Abd El-Aziz 等^[4]在埃及人群中发现血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE)、血管紧张素 II 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT₁R) 以及血管紧张素原 (angiotensinogen, AGT) 基因多态性与 PCAD 有关。其中 ACE rs4646994 有三种基因型 (DD、II 和 ID), 由内含子 16 的 278 碱基插入 (等位基因 I) 或缺失 (等位基因 D) 产生, 而 D 等位基因与血浆、细胞、组织内 ACE 的水平升高有关, 有可能导致动脉高血压和血管舒张功能障碍, 是埃及人群 PCAD 易感性增加的危险因素之一。AT₁R 能介导血管收缩, 是血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 在成人体内细胞中发挥作用的主要受体, AT₁R rs5186 的 CC 基因型可能增加个体患 PCAD 的风险。AGT rs699 M235T 的 T 等位基因是 PCAD 的风险基因。不同种族、民族和地域的人群可能有不同的发现, 该结论还需进一步的探讨以及更多的确切机制研究。

Azova 等^[5]在俄罗斯人群中发现肾素 (renin, REN) rs2368564 的 A 等位基因和 AGT rs699 的 T 等位基因是稳定性冠心病患者发生支架内再狭窄的危险因素, AGT rs4762 杂合子是保护因素, AT₂R rs1403543 的 A 等位基因是 65 岁以下人群再狭窄发生的危险因素, REN rs41317140 与醛固酮合成酶基因 CYP11B2 rs1799998 的杂合子是晚期再狭窄 (支架放入超过 12 个月) 的危险因素。

1.1.2 NO 相关基因

NO 通过内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 合成释放, 是血管内皮细胞发挥抗氧化、抗炎、抗凝和血管舒张功能的重要保护因子。

Zhu 等^[6]对 eNOS 基因多态性和 PCAD 的关系进行了一项荟萃分析, 发现 eNOS G894T 多态性是 PCAD 的危险因素, 尤其与早发心肌梗死 (premature myocardial infarction, PMI) 关系密切。Zigra 等^[7]在希腊人群中检测了 eNOS 基因 T786C 和 G894T 多态性与 PMI 的关系, 表明 T786C 和 G894T 都是 PMI 的危险因

素。但未有研究阐明 eNOS 基因多态性影响 PCAD 发生的确切病理生理机制。

Erdmann 等^[8]在一个 PCAD 家系中发现, GUCY1A3 和 CCT7 的突变都增加了心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 的风险, 其中 GUCY1A3 基因编码可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylyl cyclase, sGC) $\alpha 1$ 亚基, CCT 基因编码 CCT η , CCT η 是无尾复合体多肽 1 环复合物的成员, 具有稳定 sGC 的功能。而 GUCY1A3 和 CCT7 的突变都严重降低了 sGC $\alpha 1$ 亚基蛋白的含量, 削弱了 sGC 的活性, 导致 NO 信号转导功能障碍, 增加了 MI 的风险, 二者之间的联系可能是因为加速了血栓的形成, 但这一猜测还需进一步研究。

1.1.3 血管内皮黏附分子有关基因

E 选择素是一种经白细胞介素 (interleukin, IL)-1、脂多糖、肿瘤坏死因子等细胞因子激活后表达于内皮细胞表面的膜糖蛋白, 在介导白细胞与内皮细胞的黏附中发挥着重要作用。Shan 等^[9]在中国汉族 PCAD 患者群中发现 E 选择素多态性 rs3917406 T 等位基因频率显著高于健康人群, 且经过多因素 logistic 回归分析显示 T 等位基因数量与 PCAD 发病正相关, 即 T 等位基因越多, 发病风险越高, 在 rs3917406 TT、CT 和 CC 三种基因型中, TT 基因型的患病风险较高, T 等位基因可能是独立危险因素, 该结论还需在更多的人群中进一步验证。

1.1.4 同型半胱氨酸相关

同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 可通过增加氧化应激、增加 NO 降解导致内皮功能障碍, 高水平的血浆 Hcy 是 35 岁以下人群发生急性冠脉综合征的独立预测因子, 且与 35 岁以下急性冠脉综合征患者的冠状动脉狭窄严重程度显著相关^[10]。亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR) 是 Hcy 代谢的关键酶, MTHFR 可使 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸, 而 5-甲基四氢叶酸是 Hcy 再甲基化的甲基供体, 从而影响 Hcy 水平。一项荟萃分析^[11]发现 MTHFR C677T 突变增加 PCAD 的患病风险。

1.2 炎症相关基因多态性

在动脉粥样硬化病变形成的各个阶段, 某些炎性细胞因子发挥着重要的作用, 这使其成为评估心血管疾病风险的重要指标。

主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 基因调节先天性和获得性免疫以及慢性感染, 与动脉粥样硬化的启动和发展有关。Davies 等^[12]在欧洲人群中发现 MHC rs3869109 与 PCAD 发病风险有关。Xie 等^[13]也证实了 rs3869109 单核苷酸

多态性增加了中国东南方汉族人群 PCAD 的发病风险,且 rs3869109 基因型与 PCAD 的冠状动脉病变支数有显著相关性,G 等位基因可能是 PCAD 的独立风险预测因素。

IL-10 作为一种抗炎细胞因子,在动脉粥样硬化斑块的形成和发展中具有保护作用。研究^[14]发现,在墨西哥人群中 IL-10-1082A/G(rs1800896)G 等位基因与 PCAD 发生风险降低有关。

IL-23 是由 IL-23A 基因编码的 α 亚基 p19 和 IL-12B 基因编码的 β 亚基 p40 两个亚基组成的异二聚体细胞因子。IL-23 主要由巨噬细胞和树突状细胞在 Toll 样受体激活后产生,它能促进 Th1 细胞的分化,并且在致炎 Th17 群体的发展中起关键作用^[15]。Vázquez-Vázquez 等^[16]在墨西哥人群中开展的一项病例对照研究表明,IL-23A rs2066808 多态性增加了 PCAD 的发生风险,且 IL-23A rs2066808 能使 PCAD 患者患高尿酸血症的风险增加。另外,Vázquez-Vázquez 等^[17]也发现 IL-12B rs1363670 基因多态性与 PCAD 低风险相关,但并未表明具体调控机制以及是否与 IL-12B 基因表达水平有关。

干扰素调节因子 5 (interferon regulatory factor 5, IRF5) 在单核细胞和巨噬细胞中表达,调节促炎细胞因子的产生 (IL-6、IL-12、IL-23 和肿瘤坏死因子- α),参与 M1 巨噬细胞的活化,而 M1 巨噬细胞可能参与动脉粥样硬化的发展,影响动脉粥样硬化斑块的稳定^[18]。Posadas-Sánchez 等^[19]在墨西哥人群中发现 IRF5 的 5 种单倍型与 PCAD 的发生相关,携带 H1 TGGCTCT 和 H4 TCTGCCT 这 2 种单倍型的个体发生 PCAD 的风险增加,而携带 H5 TCCGTCT、H7 CGCTTTT、H8 TCCGCCT 这 3 种单倍型的个体风险降低。

1.3 脂质代谢相关基因多态性

脂质代谢异常是动脉粥样硬化最重要的危险因素,主要表现为血浆总胆固醇、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白水平的升高和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 水平的降低,脂质代谢相关基因与 PCAD 的发生和发展密切相关。

载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) A5 调节 TG 和高密度脂蛋白代谢,Wang 等^[20]在高加索人群中研究发现,ApoA5 rs3135506 (p. S19W) 与 HDL 和 TG 水平显著正相关,增加了 PCAD 的发病风险。You 等^[21]探究了 ApoA5 rs662799 (-1131T/C)、rs651821 (-3A/G) 和 rs2075291 (G185C) 与中国吉林地区冠心病发生和血浆 TG 水平的相关性,发现 rs662799 的 C 等位基因和

rs651821 的 G 等位基因与冠心病风险增加显著相关,且其对冠心病的影响是由 TG 水平升高介导的。

ApoE 通过影响胆固醇外流和胆固醇逆向转运等参与血脂代谢,ApoE 基因包括 3 种等位基因 E2、E3 和 E4,其多态性及基因突变可改变 ApoE 的分子空间结构,影响血脂代谢,从而影响 PCAD 的发生^[22]。Zhao 等^[23]进行了一项荟萃分析表明 ApoE2 等位基因可能是亚洲人群发生 PCAD 的危险因素,但其对于高加索人群可能有保护作用。

ApoC4 主要与极低密度脂蛋白有关,在 TG 代谢中起重要作用,与动脉粥样硬化斑块形成密切相关。Xu 等^[24]研究发现 ApoC4 基因 rs1132899 位点的 C 等位基因和 CC 基因型与中国汉族人群 PCAD 风险增加有关,且这种风险关联在男性中更为显著。

CD36 是一种 B 类清道夫受体蛋白,CD36 促进长链游离脂肪酸向心肌细胞和脂肪细胞的转运,CD36 缺乏将导致心肌长链脂肪酸摄取缺陷、高脂血症和胰岛素抵抗。有研究^[25]表明,CD36 基因的 4 个单核苷酸多态性 rs1049673、rs7755、rs3211956 和 rs3173798 与中国北方汉族人群极端血脂谱显著相关,与 PCAD 风险增加相关,这或许能成为治疗 PCAD 血脂异常的一个新靶点。

1.4 凝血与纤溶系统相关基因多态性

凝血酶激活的纤溶抑制物 (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI) 可被凝血酶、凝血酶调节蛋白、纤溶酶或凝血酶-凝血酶调节蛋白复合物活化为 TAFIa,后者通过去除部分降解的纤维蛋白中的赖氨酸来阻止组织型纤溶酶原激活物和纤溶酶原结合,溶解纤维蛋白,发挥抗纤溶活性^[26]。Rattanawan 等^[27]发现 TAFI 505 G/A 和 TAFI +1583 T/A 的 A 等位基因与稳定性冠心病患者冠状动脉狭窄程度增加有关,推测这可能是由于等位基因的改变增加了血浆中 TAFI 水平,导致纤溶能力低下,促进了动脉粥样硬化的进展,但这项研究缺乏对 TAFI 水平的检测,并未对该猜想进行验证。

凝血酶原又称凝血因子 II (factor II, FII),是凝血酶的前体,凝血酶是凝血瀑布级联反应的关键酶,通过激活血小板和产生纤维蛋白发挥促凝作用。Li 等^[28]对 FII G20210A (rs1799963) 与 PMI 的关系进行荟萃分析,结果发现 G20210A (rs1799963) 多态性与较高的凝血酶原循环水平相关,从而增加发生 MI 的风险,该风险在 55 岁以下的高加索人群中显著,在 55 岁以上人群和非高加索人群中不明显。由于不同的研究所选择的人种和受试者年龄分布的不同,该结论存在争议,需在更大规模的人群中论证。

1.5 其他

1.5.1 人心肌细胞增强因子 2A 突变

Xu 等^[29] 在一个常染色体显性遗传中国汉族 PCAD 家系中发现了一个新的人心肌细胞增强因子 2A (myocyte enhancer factor 2A, MEF2A) 突变, 即 MEF2A 基因第 11 例外显子 6 碱基“CAGCCG”缺失, 缺失存在于该家系中的 PCAD/PMI 患者, 提示这一突变在 PCAD/PMI 的发病中起重要作用, 但尚未在散发性的 PCAD 患者中检测到该突变的存在, 关于这一突变是否仅限于常染色体显性遗传 PCAD 家系, 是否与散发性的 PCAD 有关, 需更多大规模人群研究。

1.5.2 骨保护素基因

骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 属于一种肿瘤坏死因子, 可在人体血管内皮细胞以及平滑肌细胞中进行表达和释放, 被认为是 PCAD 的一种血清学标志物。一项研究^[30] 发现, OPG rs2073618 可能是墨西哥人群患 PCAD 的易感因素, 并在人群中发现了两种与 PCAD 相关的单倍型, 危险性 CACT 单倍型和保护性 GACC 单倍型, 但在女性和男性中分别进行分析时, CACT 单倍型仅在男性中与 PCAD 显著相关。

1.5.3 核因子- κ B 家族基因多态性

核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是一类普遍存在的转录因子簇, 参与了大多数生物学过程, 在心血管疾病中起着重要作用。Coto 等^[31] 在高加索人群中发现 NF- κ B1 的一个内含子 rs3217713 等位基因缺失与 PCAD 显著相关, 而 NF- κ B1 基因 rs28362491 与 PCAD 无明显关系, 但这一结果存在争议。之后的一项荟萃分析^[32] 探讨了 NF- κ B1 基因 rs28362491 与冠心病的关系, 发现 rs28362491 位点 D 等位基因突变可能增加患冠心病风险。关于 NF- κ B 家族基因多态性与 PCAD 的关系还需在更多不同人群中进行验证。

1.5.4 葡萄糖依赖性促胰岛素样分泌多肽基因多态性

葡萄糖依赖性促胰岛素样分泌多肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP), 在调节葡萄糖和脂质代谢中起重要作用, 并保护血管免受动脉粥样硬化。有研究^[33] 表明, GIP 基因多态性 rs2291725、rs8078510 是中国汉族人群 2 型糖尿病患者患 PCAD 的危险因素。

1.5.5 维生素 D 相关基因多态性

有研究^[34] 指出维生素 D 缺乏可能与心血管疾病有关, 在伊朗西部人群中, 维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 基因的 rs1544410 多态性和维生素 D 结合蛋白 (vitamin D binding protein, VDBP) 基因的 rs7041 多态性可能是发生冠心病的危险因素。

2 展望

冠心病仍是危害人类生命健康的一大疾病, 而 PCAD 由于对社会影响更大更应引起广泛重视。随着基因检测技术的进步, 基因多态性为揭示 PCAD 的发生和发展提供了一个新角度, 目前关于 PCAD 相关基因多态性的研究主要集中在内皮损伤、炎症反应、脂质代谢异常和血栓形成等方面, 但缺乏分子生物学层面的机制研究, 并且目前研究仍存在种族、地域局限性以及样本量小的问题, 不能完全表示其真实相关性, 需更多大规模、多中心研究去客观地反映基因多态性对 PCAD 影响的真实性, 这将为开展对 PCAD 易感人群的筛查、预防及靶向治疗提供指导。

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 2020 概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.
- [2] Alkhawam H, Zaiem F, Sogomonian R, et al. Coronary artery disease in young adults[J]. Am J Med Sci, 2015, 350(6): 479-483.
- [3] Thériault S, Lali R, Chong M, et al. Polygenic contribution in individuals with early-onset coronary artery disease[J]. Circ Genom Precis Med, 2018, 11(1): e001849.
- [4] Abd El-Aziz TA, Hussein YM, Mohamed RH, et al. Renin-angiotensin system genes polymorphism in Egyptians with premature coronary artery disease[J]. Gene, 2012, 498(2): 270-275.
- [5] Azova M, Timizheva K, Ait Aissa A, et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system as risk factors for the development of in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease[J]. Biomolecules, 2021, 11(5): 763.
- [6] Zhu B, Si X, Gong Y, et al. An association between the endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and premature coronary artery disease: a meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(44): 77990-77998.
- [7] Zigra AM, Rallidis LS, Anastasiou G, et al. eNOS gene variants and the risk of premature myocardial infarction[J]. Dis Markers, 2013, 34(6): 431-436.
- [8] Erdmann J, Stark K, Esslinger UB, et al. Dysfunctional nitric oxide signalling increases risk of myocardial infarction[J]. Nature, 2013, 504(7480): 432-436.
- [9] Shan H, Zhang M, Zhang M, et al. Association of rs5368 and rs3917406 polymorphisms in E-selectin gene with premature coronary artery disease in Chinese Han population[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3): 4387-4392.
- [10] Sun J, Han W, Wu S, et al. Associations between hyperhomocysteinemia and the presence and severity of acute coronary syndrome in young adults ≤ 35 years of age[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1): 47.
- [11] Hou X, Chen X, Shi J. Genetic polymorphism of MTHFR C677T and premature coronary artery disease susceptibility: a meta-analysis[J]. Gene, 2015, 565(1): 39-44.
- [12] Davies RW, Wells GA, Stewart AF, et al. A genome-wide association study for coronary artery disease identifies a novel susceptibility locus in the major histocompatibility complex[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2012, 5(2): 217-225.
- [13] Xie F, Chen Z, Ding Z, et al. A novel major histocompatibility complex locus confers the risk of premature coronary artery disease in a Chinese Han population[J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(5): 3649-3654.
- [14] Posadas-Sánchez R, Angeles-Martínez J, Pérez-Hernández N, et al. The IL-10-1082 (rs1800896) G allele is associated with a decreased risk of developing premature coronary artery disease and some IL-10 polymorphisms were associated with clinical and metabolic parameters. The GEA study[J]. Cytokine,

- 2018;106:12-18.
- [15] Moschen AR, Tilg H, Raine T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3):185-196.
- [16] Vázquez-Vázquez C, Posadas-Sánchez R, Pérez-Hernández N, et al. The rs2066808 polymorphism located near the IL-23A gene is associated with premature coronary artery disease in Mexican population (GEA Study) [J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(8):880-886.
- [17] Vázquez-Vázquez C, Posadas-Sánchez R, Fragoso JM, et al. IL-12B polymorphisms are associated with the presence of premature coronary artery disease and with cardiovascular risk factors: the Genetics of Atherosclerotic Disease Mexican study [J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(7):1347-1355.
- [18] Brune Z, Rice MR, Barnes BJ. Potential T cell-intrinsic regulatory roles for IRF5 via cytokine modulation in T helper subset differentiation and function [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1143.
- [19] Posadas-Sánchez R, Cardoso-Saldaña G, Fragoso JM, et al. Interferon regulatory factor 5 (IRF5) gene haplotypes are associated with premature coronary artery disease. Association of the IRF5 polymorphisms with cardiometabolic parameters. The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican study [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(3):443.
- [20] Wang F, Wang IZ, Ellis S, et al. Analysis of causal effect of APOA5 variants on premature coronary artery disease [J]. *Ann Hum Genet*, 2018, 82(6):437-447.
- [21] You Y, Wu YH, Zhang Y, et al. Effects of polymorphisms in APOA5 on the plasma levels of triglycerides and risk of coronary heart disease in Jilin, northeast China: a case-control study [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(6):e020016.
- [22] Marais AD. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease [J]. *Pathology*, 2019, 51(2):165-176.
- [23] Zhao QR, Lei YY, Li J, et al. Association between apolipoprotein E polymorphisms and premature coronary artery disease: a meta-analysis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(2):284-298.
- [24] Xu S, Cheng J, Li NH, et al. The association of APOC4 polymorphisms with premature coronary artery disease in a Chinese Han population [J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14:63.
- [25] Du Y, Chen K, Liu E, et al. Gender-specific associations of CD36 polymorphisms with the lipid profile and susceptibility to premature multi-vessel coronary artery heart disease in the Northern Han Chinese [J]. *Gene*, 2020, 753:144806.
- [26] Sillen M, Declercq PJ. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): an updated narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7):3670.
- [27] Rattanawan C, Komanasin N, Settasatian N, et al. Association of TAFI gene polymorphisms with severity of coronary stenosis in stable coronary artery disease [J]. *Thromb Res*, 2018, 171:171-176.
- [28] Li C, Ren H, Chen H, et al. Prothrombin G20210A (rs1799963) polymorphism increases myocardial infarction risk in an age-related manner: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):13550.
- [29] Xu DL, Tian HL, Cai WL, et al. Novel 6-bp deletion in MEF2A linked to premature coronary artery disease in a large Chinese family [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1):649-654.
- [30] Pérez-Hernández N, Posadas-Sánchez R, Vargas-Alarcón G, et al. Genetic variants and haplotypes in OPG gene are associated with premature coronary artery disease and traditional cardiovascular risk factors in Mexican population: the GEA study [J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(11):2085-2094.
- [31] Coto E, Reguero JR, Avanzas P, et al. Gene variants in the NF-KB pathway (NFKB1, NFKBIA, NFKBIZ) and risk for early-onset coronary artery disease [J]. *Immunol Lett*, 2019, 208:39-43.
- [32] Wang Y, Wu B, Zhang M, et al. Significant association between rs28362491 polymorphism in NF-κB1 gene and coronary artery disease: a meta-analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):278.
- [33] Ma X, Huang J, Lu D, et al. Genetic variability of the glucose-dependent insulinotropic peptide gene is involved in the premature coronary artery disease in a Chinese population with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018:6820294.
- [34] Kiani A, Mohamadi-Nori E, Vaisi-Raygani A, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D receptor genotypes and 25-hydroxyvitamin D levels are associated with development of aortic and mitral valve calcification and coronary artery diseases [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(5):5225-5236.

收稿日期:2022-08-02

投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页 2022 格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后未接到本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如需另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投及多稿一投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版等。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部