

论著·临床研究

中国北方汉族人群 LPA KIV-2 拷贝数变异与 Lp(a) 及冠心病的关系*

郑 晔¹, 滕世超², 姜晓峰^{1△}

(哈尔滨医科大学附属第四医院:1. 检验科;2. 急诊内科, 黑龙江哈尔滨 150001)

摘要:目的 探讨中国北方汉族人群载脂蛋白(a)基因(LPA)KIV-2 拷贝数变异与血清脂蛋白(a)[Lp(a)]及冠心病(CHD)的关系。方法 选择 2016 年 10 月至 2018 年 3 月在哈尔滨医科大学附属第四医院急诊内科和心内科就诊的 275 例患者,其中通过临床症状和影像学方法明确诊断为 CHD 的 84 例患者设为 CHD 组,冠状动脉狭窄程度 $<50\%$ 的 191 例冠状动脉粥样硬化患者设为对照组,提取全血 DNA 后,用荧光定量 PCR (qPCR)检测 LPA KIV-2 拷贝数,并检测所有患者的 Lp(a)水平。结果 Lp(a)与拷贝数呈负相关关系($r=-0.33, P<0.01$),并且在年龄分层下,每个年龄段下随着 LPA KIV-2 拷贝数增加,血清 Lp(a)水平都随之降低($P<0.05$)。通过逐步 Logistic 回归分析,得出年龄、性别、LPA KIV-2 拷贝数、Lp(a)、三酰甘油(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)对 CHD 有影响。结论 中国北方汉族人群 LPA KIV-2 拷贝数与 Lp(a)水平呈负相关关系,血清 Lp(a)水平和 LPA KIV-2 拷贝数为 CHD 发病的危险因素。

关键词:脂蛋白(a); LPA KIV-2; 拷贝数; 冠心病; 荧光定量 PCR

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.24.016 中图法分类号:R541.4;R446.1

文章编号:1673-4130(2018)24-3053-05

文献标识码:A

Association of lipoprotein (a) and coronary heart disease with LPA KIV-2 copy number variation in Han population of Northern China*

ZHENG Ye¹, TENG Shichao², JIANG Xiaofeng^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Emergency Medicine, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between lipoprotein(a)[Lp(a)] and the copy number variation of LPA gene kringle IV type 2 (KIV-2) and coronary heart disease in Han population of Northern China. **Methods** To tally 275 patients who underwent emergency departments of internal medicine and cardiology from October 2016 to March 2018 were enrolled in the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University. 84 patients with coronary heart disease diagnosed by clinical symptoms and imaging methods were defined as CHD group, and 191 patients with coronary stenosis $<50\%$ were defined as control group. LPA KIV-2 was extracted from whole blood DNA. Quantitative real-time PCR (qPCR) was used to detect LPA KIV-2 copy number and serum Lp(a) levels were measured in all patients. **Results** Lp(a) was negatively correlated with KIV-2 copy number ($r=-0.33, P<0.01$), and under the age stratification, each age group increased with the LPA KIV-2 copy number, the Lp(a) level decreased ($P<0.05$). In the experiment, through stepwise Logistic regression analysis, it was concluded that age, gender, LPA KIV-2 copy number, Lp(a), TG and HDL-C had an effect on coronary heart disease. **Conclusion** The LPA KIV-2 copy number is inversely related to Lp(a) level in the Han population of Northern China. Serum Lp(a) level and LPA KIV-2 copy number are risk factors for coronary heart disease.

Key words: lipoprotein(a); LPA KIV-2; copy number; coronary heart disease; quantitative real-time PCR

冠心病(CHD)是冠状动脉粥样硬化造成冠状动脉狭窄或完全阻塞,使患者发生心肌缺血、缺氧而引起的一种疾病。随着我国人口老龄化进程的加快,社会压力增加以及生活习惯的改变,我国 CHD 发病率

* 基金项目:黑龙江省卫生和计划生育委员会科研项目(2016-549)。

作者简介:郑晔,男,在读硕士研究生,主要从事分子诊断标志物的研究。△ 通信作者, E-mail:jiangxiaofeng12359@163.com。

本文引用格式:郑晔,滕世超,姜晓峰.中国北方汉族人群 LPA KIV-2 拷贝数变异与 Lp(a)及冠心病的关系[J].国际检验医学杂志,2018,39(24):3053-3057.

逐年提高。

CHD 是多种因素共同作用的结果,其中血脂异常是造成冠状动脉粥样硬化斑块形成的主要原因之一^[1]。作为血脂的组成部分,脂蛋白(a)[Lp(a)]在许多研究中被证实是 CHD 的独立危险因素^[2-4]。Lp(a)由载脂蛋白 A(a)[Apo(a)]和类似于低密度脂蛋白(LDL)的颗粒构成。当血浆 Lp(a)水平升高时,纤维蛋白酶原(PLG)的激活受多个机制的影响:首先,Lp(a)与 PLG 和组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)竞争纤维蛋白结合位点;其次,Lp(a)能够增加纤溶酶原激活物抑制剂 A1(PAI-1)的表达;再次,Lp(a)升高与丝氨酸蛋白酶抑制剂 A1(SERPINA1)和 $\alpha 2$ -巨球蛋白(一种纤维蛋白抑制剂)相关联,即 Lp(a)通过抑制 PLG、纤维蛋白以及 t-PA 的活化,降低 t-PA 的可利用性,增加 t-PA 抑制剂 PAI-1 的表达并由于与 SERPINA1 的关联作用导致纤维蛋白裂解障碍,从而导致动脉粥样硬化斑块的形成。另外,由于 Lp(a)成分中氧化磷脂(OxPL)的存在具有炎症促进功能,加快动脉硬化斑块的发展^[5-6]。

血清中 Lp(a)的水平 70%~90%受载脂蛋白(a)基因(LPA)遗传变异决定^[7-9]。其中 LPA 基因中的 KIV-2(kringle IV type 2)的拷贝数变异决定了血清中 19%~77%的 Lp(a)的水平^[10-11]。KIV-2 拷贝数多态性,在不同个体中每个等位基因重复次数为 2~>40 次^[12],且在不同种族之间拷贝数还存在差异^[13]。基于 KIV-2 拷贝数存在种族差异,本文的目的是探讨中国北方汉族人群 KIV-2 拷贝数变异与 Lp(a)及 CHD 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 10 月至 2018 年 3 月在本院急诊内科和心内科就诊的 275 例做过 320 排螺旋 CT 冠状动脉造影(冠脉 CTA)检查的患者,年龄 26~85 岁,275 例患者根据病历皆为汉族。

1.2 临床判定方法 根据《心脏冠状动脉多排 CT 临床应用专家共识》^[14],CHD 定义为有典型的心绞痛症状且冠脉 CTA 造影时发现由动脉粥样硬化病变导致至少 1 处冠状动脉管腔 $\geq 50\%$ 的狭窄。高血压定义为收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,或服用过降压药物血压正常的患者。根据美国糖尿病协会标准,糖尿病定义为:空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或葡萄糖耐量试验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或有糖尿病病史的患者。吸烟指每天吸烟 1 支以上,连续吸烟超过 1 年的人,不考虑是否戒烟。

1.3 排除标准 排除做过任何心脏手术的患者及患有心力衰竭、心肌梗死、严重心律失常影响心功能、严重的肝肾功能异常、肿瘤、免疫系统疾病、甲状腺功能障碍性疾病或临床所需资料不完善者,以及所有能够影响 Lp(a)浓度的条件(如肾衰竭、应激状态),作为

本研究的排除标准。本研究不考虑患者在入院前是否进行过相应药物治疗。

1.4 分组方法 CHD 组为在院期间明确诊断为 CHD 的患者,共 84 例,对照组为血管狭窄 $< 50\%$ 的冠状动脉粥样硬化患者,共 191 例。对于拷贝数分组,由于不同个体拷贝数存在重复值,且同一拷贝数下 Lp(a)水平有差异,为明显表达 Lp(a)水平随拷贝数变化的趋势,将 275 例患者 LPA KIV-2 拷贝数四分位分组(拷贝数范围 10~62),拷贝数 10~25 组 76 例,拷贝数 26~29 组 71 例,拷贝数 30~34 组 67 例,拷贝数 35~62 组 61 例。年龄段分层采用三分位分组(年龄范围 26~85 岁),26~53 岁组 100 例,54~61 岁组 88 例,62~85 岁组 87 例,分析不同年龄分层下 LPA KIV-2 拷贝数与血清 Lp(a)的相关性趋势。

1.5 仪器与试剂 血清脂质检测应用 Roche Cobas 8000 全自动生化分析仪。全血 DNA 提取应用 TIANGEN 血液基因组 DNA 提取试剂盒(DP318-03)。DNA 模板定量应用核酸蛋白测定仪。目的基因扩增分析应用 Roche® light cycler 480 荧光定量 PCR 仪。荧光定量 PCR 耗材:Roche 荧光定量 PCR 96 孔板(RC4729692001)、2 × AceTaq® Master Mix (VazyP411-03)、Evagreen Super Mix (#31000)。

1.6 方法

1.6.1 血脂检测及全血 DNA 提取 所有患者均于清晨空腹抽取静脉血 2~3 mL 分别于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝采血管以及带分离胶的采血管内。带分离胶的采血管以 3 500 r/min 离心 5 min,分离血清,检测血清脂质及 Lp(a)。Lp(a)、ApoA、载脂蛋白 B(ApoB)采用免疫比浊法检测,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)采用直接法检测,总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)采用酶法检测。EDTA-K₂ 抗凝的全血用于提取 DNA,提取方法参照试剂盒说明书。所有标本的检测均按照仪器标准操作程序(SOP)及试剂盒说明书进行,血脂上机检测严格执行实验室质量控制标准,保证结果在控。收集的 EDTA-K₂ 抗凝全血及提取后的 DNA 样本冻于 -70 °C 冰箱内保存留用。

1.6.2 荧光定量 PCR 上机前准备及设置 目的基因的扩增分析使用 Roche light cycler 480 荧光定量 PCR 仪,加样时每个样本重复 2 次,若 CT 值相差 0.5 以上重新加样。目的基因(LPA KIV-2)及单拷贝内参基因序列(ALB)分别为^[15]:目的基因(LPA KIV-2)上游引物 5'-CCG GTG TCA GGT GGG AGT AC-3',下游引物 5'-TTG TTC GGA AGG AGC CTC TAG G-3';内参基因(ALB)上游引物 5'-ACA CGC CTT TGG CAC AAT G-3',下游引物 5'-CCC TGG AAT AAG CCG AGC TAA-3'。反应体系为 Evagreen 1 μ L, 2 × AceTaq® Master Mix 10 μ L,

DNA 模板(100 ng)5 μL,上游引物(10 μmol/L)0.5 μL,下游引物(10 μmol/L)0.5 μL, ddH₂O 3 μL。qPCR 循环条件设置为 95 °C, 3 min, 35 个 PCR 循环(95 °C, 20 s; 56 °C 20 s; 72 °C 20 s, 收集荧光), 溶解度曲线 95 °C, 1 min; 40 °C 1 min; 65 °C, 10 s; 65~95 °C 按每 0.06 °C 增值进行溶解度曲线分析。

1.6.3 拷贝数计算 LPA KIV-2 拷贝数计算方法^[15], 见公式 1~3, 其中参照样本为所有标本中拷贝数最小者, 参照样本的 LPA KIV-2 拷贝数设为 10n。

$$CT_{ALB} - CT_{LPA\ KIV-2} = \Delta CT_{\text{样本}} \quad (\text{公式 1})$$

$$\Delta CT_{\text{样本}} - \Delta CT_{\text{参照样本}} = \Delta \Delta CT_{\text{样本}} \quad (\text{公式 2})$$

$$2^{-\Delta \Delta CT} \times 10n = \text{LPA KIV-2 拷贝数} \quad (\text{公式 3})$$

1.7 统计学处理 本实验数据采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析, 采用 Graphpad Prism 7.00 软件作图。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料用百分比(%)表示。百分比的比较用 χ^2 检验, 两组间的均值比较采用 *t* 检验, 多组间均值比较采用单因素 ANOVA 检验, 并计算各自的 95% 置信区间(CI), 相关性分析采用 Spearman 检验。Lp(a) 和 LPA KIV-2 拷贝数与 CHD 的关系用 Logistic 回归分析。由于 Lp(a) 是偏态分布, 统计时取对数。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与 CHD 组临床资料分析 对照组平均年龄(55.47±9.72)岁, CHD 组平均年龄为(62.71±9.76)岁, 两组之间差异有统计学意义(P<0.01)。CHD 组男性患者占 59.52%, 明显高于对照组男性患者占比(41.36%), 且差异有统计学意义(P<0.01)。患高血压人数及患糖尿病人数在 CHD 组中占比明显高于对照组, 且差异有统计学意义(分别为 P<0.01, P<0.05)。在 CHD 组中吸烟人数占比(22.62%)高

于对照组(14.66%), 但差异无统计学意义(P>0.05)。对照组与 CHD 组的 HDL-C 水平及 Lp(a) 水平的差异有统计学意义(分别为 P<0.01, P<0.05), 见表 1。

表 1 对照组与 CHD 组临床资料分析

指标	对照组(n=191)	CHD 组(n=84)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	55.47±9.72	62.71±9.76**
男性[n(%)]	79(41.36)	50(59.52)**
吸烟[n(%)]	28(14.66)	19(22.62)
高血压[n(%)]	82(42.93)	51(60.71)**
糖尿病[n(%)]	19(9.95)	18(21.43)*
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.16±1.01	4.99±0.91
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.75±1.04	2.14±2.08
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.30±0.37	1.16±0.24**
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.09±0.80	3.06±0.75
ApoA(g/L, $\bar{x} \pm s$)	1.29±0.25	1.24±0.24
ApoB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	1.00±0.24	0.99±0.23
Lp(a)(mg/dL, $\bar{x} \pm s$)	21.84±25.12	28.82±38.24*

注:与对照组比较, * P<0.05, ** P<0.01

2.2 LPA KIV-2 拷贝数与 Lp(a) 水平的关系 经 Spearman 相关检验, LPA KIV-2 拷贝数与 Lp(a) 水平呈负相关($r = -0.33, P < 0.01$)。将拷贝数四分位分组后, 随着拷贝数的增加 Lp(a) 平均水平降低, Spearman 相关分析及单因素方差分析均有统计学意义(P<0.0001), 误差线表示 95% CI。随后将所有患者根据年龄(26~85 岁)三分位数分组, 在年龄段为 54~61 岁且 LPA KIV-2 拷贝数为 35~62 时 Lp(a) 平均值略有增高(15.70 mg/dL), 超越 LPA KIV-2 拷贝数为 30~34 组的平均值(13.22 mg/dL), 但各年龄段趋势皆为随 LPA KIV-2 拷贝数增加, Lp(a) 平均水平降低, Spearman 相关分析及单因素方差分析均有统计学意义(P<0.05), 见表 2、图 1。

表 2 不同年龄分层、不同 LPA KIV-2 拷贝数四分位数组的 Lp(a) 水平[mg/dL, $x(95\% CI)$]

年龄(岁)	n	LPA KIV-2 拷贝数四分位数				方差分析 P	Spearman 相关分析	
		10~25	26~29	30~34	35~62		r	P
26~53	100	34.84(22.42~47.26)	22.22(15.76~28.68)	13.20(8.87~17.52)	9.09(4.36~13.82)	0.001	-0.38	<0.000 1
54~61	88	38.73(22.48~54.99)	18.82(9.81~27.84)	13.22(8.57~17.87)	15.70(9.21~22.19)	0.019	-0.24	0.025
62~85	87	51.32(19.96~82.67)	29.54(16.74~40.87)	21.62(6.74~29.08)	12.64(8.56~17.83)	0.001	-0.41	<0.000 1
合计	275	40.29(29.93~50.66)	23.48(18.53~28.44)	16.34(12.19~20.50)	12.59(9.64~15.54)	<0.0001	-0.34	<0.000 1

2.3 CHD 影响因素 Logistic 回归分析 将年龄、性别、吸烟史、糖尿病、高血压、TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA、ApoB、LPA KIV-2 拷贝数、Lp(a) 作为回归分析的变量, 通过逐步 Logistic 回归分析, 最终进入方程的变量有年龄、性别、LPA KIV-2 拷贝数、Lp(a)、TG 和 HDL-C。可以认为在本实验中, 年龄、性别、LPA KIV-2 拷贝数、Lp(a)、TG 和 HDL-C 对

CHD 有影响。年龄的 OR 值为 1.096, 可认为年龄每增加 1 岁, 患 CHD 的风险增加 1.096 倍; 男性患 CHD 的风险是女性的 2.692 倍; LPA KIV-2 拷贝数每增加 1 个单位, 患 CHD 的风险增加 1.054 倍; Lp(a) 每增加 1 个单位, 患 CHD 的风险增加 1.016 倍; TG 每增加 1 个单位, 患 CHD 的风险增加 1.220 倍; HDL-C 每增加 1 个单位, 患 CHD 的风险增加 0.192 倍, 见表 3。

表 3 CHD 影响因素 Logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald	df	P	OR	95%CI
年龄	0.092	0.017	29.562	1	0.000	1.096	1.060~1.133
男性	0.990	0.342	8.390	1	0.004	2.692	1.378~5.262
LPA KIV-2 拷贝数	0.053	0.022	5.744	1	0.017	1.054	1.010~1.101
Lp(a)	0.016	0.006	8.069	1	0.005	1.016	1.005~1.027
TG	0.199	0.108	3.417	1	0.065	1.220	0.988~1.507
HDL-C	-1.650	0.685	5.810	1	0.016	0.192	0.050~0.735
Constant	-7.126	1.550	21.147	1	0.000	0.001	-

注：-表示无数据

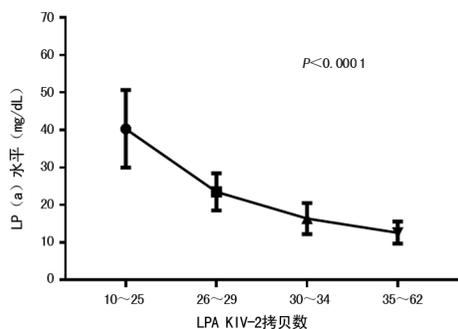


图 2 LPA KIV-2 拷贝数四分位数分组与 Lp(a) 水平的关系

3 讨 论

Lp(a)是一种富含胆固醇的脂蛋白,由 LDL 成分和 Apo(a)组成,其浓度主要由遗传因素决定,许多研究表明血清 Lp(a)与 CHD 的发病相关。因此,研究影响血清 Lp(a)水平的分子机制是解释血清 Lp(a)水平变化,以及筛选 CHD 高危人群的方法。

在本实验中,CHD 组 Lp(a)水平明显高于对照组 ($P < 0.05$)。将性别、年龄、高血压、糖尿病、吸烟史、TC、TG、LDL-C、HDL-C、ApoA、ApoB、LPA KIV-2 拷贝数、Lp(a)作为回归变量,进行逐步 Logistic 回归分析后,血清 Lp(a)仍与 CHD 发病风险相关(OR 为 1.016,95%CI:1.005~1.027, $P = 0.005$),说明血清 Lp(a)水平为 CHD 发病的危险因素,这与目前国内外的大多数研究一致^[16-17]。一系列研究结果显示,血清 Lp(a)水平主要由 LPA 基因多态性决定,很少受到他汀类降脂药物影响^[18],因此,检测血清 Lp(a)水平可以较真实地反映 CHD 的发病风险。本实验 TC、TG、LDL-C、ApoA、ApoB 的水平在对照组和 CHD 组中差异不明显,与国内外大样本量前瞻性研究结果不符,可能是由于患者在住院前服用过降脂药物,不能反映血脂与疾病相关的真实情况或样本量不足导致的数据偏倚所致。在常规血脂项检测(除 HDL-C)两组间差异不明显的情况下,血清 Lp(a)水平在对照组和 CHD 组中存在明显差异,也验证了其作为一种区别于常规血脂检测的预测 CHD 的特殊指标。

本实验表明,在不同的年龄分层下,血清 Lp(a)

水平均与 LPA KIV-2 拷贝数呈负相关关系,且有统计学意义($P < 0.05$),这种针对中国北方汉族人群的多年龄层次相关研究在中国并没有报道,该结果首先验证了在中国北方汉族人群 Lp(a)水平与 LPA KIV-2 拷贝数的负相关关系,其次,表明 LPA KIV-2 拷贝数在多年龄段都对血清 Lp(a)水平有一定的预测作用;最后,该结果也说明随着年龄的增长血清 Lp(a)水平受影响较小,受基因调控的机制不随年龄改变。除此之外,逐步 Logistic 回归分析发现 LPA KIV-2 拷贝数每增加 1 个单位,患 CHD 的风险增加 1.054 倍。该结果与已发表的研究结果的差异^[14,19]可能是与种族间的基因结构不同有关^[20]。另外,冠脉造影与冠脉 CTA 造影对于诊断血管狭窄的准确性的差异,也可能导致实验结果的差别。

4 结 论

中国北方人群 LPA KIV-2 拷贝数与 Lp(a)水平呈负相关关系,血清 Lp(a)水平及 LPA KIV-2 拷贝数为 CHD 发病的危险因素。目前,有关 LPA KIV-2 拷贝数与 CHD 相关性的研究结果主要在高加索人群中得出,在其他种族,尤其是对 CHD 发病率较高的中国北方汉族人群的研究数据甚少。因此,本研究阐明了中国北方汉族人群 Lp(a)水平与 LPA KIV-2 拷贝数的相关关系,以及 LPA KIV-2 拷贝数与 CHD 发病的关系,为 Lp(a)引起 CHD 发病的分子机制及其防治提供了一定理论依据,为 CHD 的研究方向提出了新的思路。

参考文献

- [1] MENDIS S, PUSKA P, NORRVING B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control[J]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [2] DANESH J, COLLINS R, PETO R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. [J]. Circulation, 2000, 67/68(10): 1082-1085.
- [3] KOLLERITS B, AUINGER M, REISIG V A, et al. Lipoprotein(a) as a predictor of cardiovascular disease in a prospectively followed cohort of patients with type I diabetes[J]. Diabetes Care, 2006, 29(7): 1661-1663.

- [4] OHIRA T, SCHREINER P J, MORRISETT J D, et al. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke; the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study[J]. *Stroke*, 2006, 37(6):1407-1412.
- [5] DUBE J B, BOFFA M B, HEGELE R A. Lipoprotein(a): more interesting than ever after 50 years[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23(2):133-140.
- [6] SPENCE J D, KOSCHINSKY M. Mechanisms of lipoprotein(a) pathogenicity[J]. *ATVB*, 2012, 32(7):1550.
- [7] EATON D L, FLESS G M, KOHR W J, et al. Partial amino acid sequence of apolipoprotein(a) shows that it is homologous to plasminogen[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987, 84(10):3224-3228.
- [8] KRATZIN H, ARMSTRONG V W, NIEHAUS M, et al. Structural relationship of an apolipoprotein(a) phenotype (570 kDa) to plasminogen: homologous kringle domains are linked by carbohydrate-rich regions[J]. *Biol Chem Hoppe Seyler*, 1987, 368(2):1533-1544.
- [9] PATTHY L. Evolution of the proteases of blood coagulation and fibrinolysis by assembly from modules[J]. *Cell*, 1985, 41(3):657-663.
- [10] GEETHANJALI F S, LUTHRA K, LINGENHEL A, et al. Analysis of the apo(a) size polymorphism in Asian Indian populations: association with Lp(a) concentration and coronary heart disease[J]. *Atherosclerosis*, 2003, 169(1):121-130.
- [11] HOLMER S R, HENGSTENBERG C, KRAFT H G, et al. Association of polymorphisms of the apolipoprotein(a) gene with lipoprotein(a) levels and myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2003, 107(5):696-701.
- [12] KAMSTRUP P R, TYBJAERG-HANSEN A, NORDESTGAARD B G. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(11):1146-1156.
- [13] ENKHAMAA B, ANUURAD E, LIPOPROTEIN B L. (a): impact by ethnicity, environmental and medical conditions[J]. *J Lipid Res*, 2016, 81(16):R051904.
- [14] 中华放射学杂志心脏冠状动脉多排 CT 临床应用协作组. 心脏冠状动脉多排 CT 临床应用专家共识[J]. *中华放射学杂志*, 2011, 45(1):9-17.
- [15] KAMSTRUP P R, TYBJAERG-HANSEN A, STEFFENSEN R A. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction[J]. *JAMA*, 2009, 301(22):2331-2339.
- [16] 钱琦, 姜海, 郭守玉, 等. 血清脂蛋白(a)与冠心病的关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 8(10):1201-1203.
- [17] ERQOU S, KAPTOGE S, PERRY P L, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality[J]. *JAMA*, 2009, 302(4):412-423.
- [18] DUBE J B, BOFFA M B, HEGELE R A. Lipoprotein(a): more interesting than ever after 50 years[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23(2):133-140.
- [19] HOPEWELL J C, SEEDORF U, FARRALL M, et al. Impact of lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) isoform size on risk of coronary heart disease[J]. *J Intern Med*, 2014, 276(3):260-268.
- [20] CLARKE R, PEDEN J F, HOPEWELL J C, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(26):2518-2528.

(收稿日期:2018-06-24 修回日期:2018-09-12)

(上接第 3052 页)

- [5] 庄浩林, 何卓雄, 司徒瑞儒. 小檗碱对产 β -内酰胺酶的革兰阴性分离菌株的抑制作用研究[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(2):332-333.
- [6] 钟亮尹, 李瑞莹. 小檗碱对革兰阴性杆菌产 β -内酰胺酶分离菌株的抑菌作用[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(6):834-835.
- [7] 石庆新, 吕小萍, 於青峰, 等. 盐酸小檗碱和亚胺培南联合作用耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的体外药敏实验研究[J]. *中国现代医生*, 2017, 55(1):114-117.
- [8] 陈振辉, 司徒瑞儒, 林勇平, 等. 小檗碱对产 AmpC 酶细菌的抑菌作用探讨[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(15):2049-2050.
- [9] 苏杞敏. 黄连素与环丙沙星联用对肺炎克雷伯菌的体外抑菌作用研究[D]. 广州医学院, 2013.
- [10] 籍艳秋. 黄连和大黄联合头孢他啶体内外抗菌作用[J]. *中国卫生标准管理*, 2015, 6(24):177-178.
- [11] 刘三侠. 小檗碱提取物抑制多重耐药大肠埃希菌外排喹诺酮类药物的研究[D]. 西南大学, 2013.
- [12] MORITA Y, NAKASHIMA K, NISHINO K, et al. Berberine is a novel type efflux inhibitor which attenuates the MexXY-Mediated aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:1223.
- [13] SU F, WANG J. Berberine inhibits the MexXY-OprM efflux pump to reverse imipenem resistance in a clinical carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolate in a planktonic state[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15:467-472.
- [14] 王平, 夏飞, 贺立群, 等. 黄连提取物及小檗碱对铜绿假单胞菌密度感应系统的影响[J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2015, 44(6):686-690.
- [15] 李延鸿, 朱怀军. 中药单方或复方对大肠埃希菌 R 质粒消除作用的研究[J]. *实用药物与临床*, 2013, 16(12):1147-1150.

(收稿日期:2018-05-11 修回日期:2018-07-30)