

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.22.032

FADS2 rs3834458 基因多态性与中国汉族人群冠心病易感性的相关性研究 *

徐颖誉¹ 赵真真² 刘守胜² 肖颖朴³ 苗梦媛⁴ 辛永宁^{1,5Δ}

(1 青岛大学附属青岛市市立医院 山东 青岛 266011; 2 青岛市市立医院中心实验室 山东 青岛 266071;

3 大连医科大学 辽宁 大连 116044; 4 南京医科大学 江苏 南京 211166; 5 青岛市市立医院感染性疾病科 山东 青岛 266011)

摘要 目的:探讨脂肪酸去饱和酶 2(FADS2)基因 rs3834458 位点多态性与中国汉族人群冠心病易感性的关系。**方法:**随机抽取青岛地区汉族人群中 149 名无血缘关系的健康体检人群为对照组以及我院收治的 192 例冠心病患者为冠心病组。采用聚合酶链反应(PCR)对健康人群、冠心病患者进行 FADS2 rs3834458 基因分型,检测受试者的生化指标,采用 χ^2 检验、*t* 检验、Wilcoxon 秩和检验和 Logistic 回归进行统计学分析。**结果:**冠心病组男性比例、年龄、体重指数(BMI)、血糖(GLU)、总胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)均显著高于对照组($P<0.05$),而高密度脂蛋白(HDL-C)水平明显低于对照组($P<0.05$)。两组间的基因型分布和等位基因频率比较无显著差异($P>0.05$)。性别(男性)、年龄、GLU、TC 和 HDL-C(<1.00 mmol/L)是冠心病发生的独立危险因素($OR=3.57, 1.14, 1.34, 3.50, 2.89$)。FADS2 rs3834458 有 T/T、T/del、del/del 三种基因型,而 T 等位基因不是冠心病发生的独立危险因素($P=0.641$)。**结论:**FADS2 rs3834458 基因多态性与中国汉族人群中冠心病发病风险无明显相关性。

关键词:脂肪酸去饱和酶 2; 冠心病; 基因多态性

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)22-4348-05

Association between FADS2 rs3834458 Gene Polymorphism and the Susceptibility to Coronary Artery Disease*

XU Ying-yu¹, ZHAO Zhen-zhen², LIU Shou-sheng², XIAO Ying-pu³, MIAO Meng-yuan⁴, XIN Yong-ning^{1,5Δ}

(1 The Affiliated Qingdao Municipal Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266011, China;

2 Central Laboratories, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong, 266071, China;

3 Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116044, China; 4 Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 211166, China;

5 Department of Infectious Disease, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong, 266011, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the polymorphism of fatty acid desaturase 2 (FADS2) rs3834458 and susceptibility to coronary artery disease. **Methods:** 149 unrelated healthy examinations in the Han population of Qingdao were randomly selected as the control group and 192 patients with coronary artery disease admitted to our hospital were randomly selected as the coronary artery disease group. PCR was used to genotype FADS2 rs3834458 in both groups. At the same time, the clinical data of were collected, and the biochemical indexes were tested. The above data were analyzed by *t* test, Wilcoxon rank sum test, chi-square test and Logistic regression. **Results:** The male proportion, Age, Body mass index (BMI), blood glucose (GLU), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL-C), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP) of coronary artery disease group were all higher than those of healthy control group ($P<0.05$), while the level of high-density lipoprotein (HDL-C) was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the genotype distribution and allele frequency between the two groups ($P>0.05$). Gender (male), age, GLU, TC and HDL-C(<1.00 mmol/L) were independent risk factors for coronary artery disease group ($OR=3.57, 1.14, 1.34, 3.50, 2.89$). FADS2 rs3834458 has three genotypes: T/T, T/del, del/del, and the T allele is not an independent risk factor for coronary artery disease ($P=0.641$). **Conclusion:** There was no significant correlation between FADS2 rs3834458 polymorphism and the risk of coronary artery disease in Chinese Han population.

Key words: Fatty acid desaturase 2; Coronary artery disease; Polymorphism

Chinese Library Classification (CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)22-4348-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31770837)

作者简介:徐颖誉(1992-),硕士研究生,主要研究方向:消化系统病, E-mail: xuyingyu2019@163.com

Δ 通讯作者:辛永宁(1974-),教授,主要研究方向:肝脏病, E-mail: xinyongning@163.com

(收稿日期:2019-03-23 接受日期:2019-04-19)

前言

冠状动脉疾病是指在为心脏提供氧气和营养的血管中形成动脉粥样硬化斑块。随着预期寿命的延长、西方化的饮食、锻炼缺乏、吸烟增加和环境污染,中国心血管病的发病率和死亡率不断上升。根据中国卫生和计划生育委员会统计的数据,2014年,城镇地区冠心病死亡率为107.5/10万人,农村地区为105.37/10万人^[1]。与大多数复杂疾病一样,冠心病是由基因、环境和生活方式共同作用引起的。既往研究显示102个基因的192种多态性与冠心病的发病相关,主要涉及血栓形成、血管收缩与舒张、脂质代谢和炎症等方面相关^[2]。

多不饱和脂肪酸(PUFAs)具有亲水性头部和疏水性尾部这种结构特性,使其可以维持细胞膜流动性,抑制炎症过程,减少单核细胞/巨噬细胞分泌促炎细胞因子,改善血管内皮细胞的功能,抑制血小板聚集,降低肝脏中甘油三酯的合成^[3]。研究显示高血压、糖尿病、肥胖患者常出现血脂代谢异常,主要表现为 γ -亚麻酸(GLA)、二高- γ -亚麻酸(DGLA)、花生四烯酸(AA)、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)降低。而上述PUFAs是产生抗炎因子(如脂氧素、前列环素)的重要前体物质, GLA、DGLA、AA、EPA和DHA的减少会导致抗炎因子生成减少,从而促进炎症的发生,最终导致冠心病的发生。-5去饱和酶(D5D, FADS1)和-6去饱和酶(D6D, FADS2)是LC-PUFA合成过程中的限速酶^[4],分别由脂肪酸去饱和酶1(FADS1)基因和脂肪酸去饱和酶2(FADS2)基因编码^[5]。有研究报道FADS2基因启动子[T/del]的普遍缺失可以导致FADS2的缺乏,从而使血浆中的花生四烯酸和二十碳五烯酸水平下降^[6]。一项研究显示FADS2 rs66698963基因型与AA浓度和AA与EPA+DHA比率及血脂异常的风险相关^[7]。Li等的研究显示FADS1 rs174460的C等位基因与冠心病的高风险相关,而FADS1 rs174537的T等位基因与冠心病的低风险相关,推测FADS基因多态性可能影响血浆脂肪酸浓度和去饱和酶活性来影响冠心病的发病风险^[8]。研究表明FADS基因簇的遗传变异与去饱和酶反应产物的减少和底物的积累有关,从而心血管疾病的发生、发展^[9]。

由于FADS2基因在PUFAs代谢过程发挥重要作用,而PUFAs又是炎症的重要影响因子,且此前并没有在中国汉族人群中FADS2 rs3834458基因多态性与冠心病的易感性进行过研究。本研究拟通过病例-对照研究探讨FADS2 rs3834458基因多态性与冠心病易感性之间的关系,从遗传学的角度寻找冠心病的危险因素,以揭示冠心病的病因和发病机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象

对照组:随机抽取青岛地区汉族人群中149名无血缘关系的健康体检人群,其中男性63名,女性86名。经过详细的病史询问、体格检查以及胸部X线检查、标准12导联心电图、B超检查、血尿粪便常规、血生化检查均未见异常,除外有冠心病者。冠心病组:所有受试者均通过冠状动脉造影检查证实:1支血管狭窄程度超过50%,最终纳入192名研究对象,其中男性132名,女性60名。所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 临床资料收集和生化检测

所有受试者的临床数据均以调查表的形式记录,包括年龄、性别、体重指数(BMI)等一般情况,并检测受试者的血糖(GLU)、总胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、总胆红素(TBL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP),以上生化指标均由青岛市市立医院检验科检测。

1.3 样本采集

所有受试者均禁食12个小时,于次日清晨采集2 mL静脉血置于EDTA抗凝管中,离心后取上层血清置于无菌EP管中,储存于-80℃的冰箱中备用。

1.4 DNA提取和基因扩增

使用全血基因组DNA快速提取试剂盒(BioTeKe公司)提取血液样品中的DNA。PCR扩增DNA片段,采用Sequenom MassARRAY Assay Design 3.1(美国Sequenom公司)进行引物设计,其序列(由北京博森生物科技公司合成)为5'-ACGTTG-GATGACCAAGAAAGCAGAGCAGAG-3', 5'-ACGTTGGAT-GCCTTGATTAGAGGGCTTTG-3'。取PCR master mix 4 L,加入基因组DNA 1 L,充分混匀。反应在PCR仪(ABI公司)上进行,94℃预变性4 min,94℃变性20 s,56℃复性30 s,72℃延伸1 min,共45个循环。对PCR产物采取单碱基磷酸酶处理,然后进行单碱基延伸反应,最后进行树脂纯化。基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)用于检测延伸产物与未延伸引物间的分子量差异,最终确定该点的碱基。

1.5 统计学分析

采用SPSS 25.0统计软件对所有数据进行分析。用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)来表示计量资料,用频数来表示计数资料。采用 χ^2 检验分析两组的基因型和等位基因频率是否符合Hardy-Weinberg平衡定律。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。正态分布的计量资料采用独立样本t检验进行组间比较;偏态分布的计量资料采用Wilcoxon秩和检验进行组间比较。采用Logistic回归分析平衡混杂因素,计算优势比(OR)及95%置信区间(95%CI)。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 健康对照组和冠心病组的一般临床特征与生化指标的比较

与健康对照组相比,冠心病组男性比例、年龄、BMI、TG、TC、LDL-C、GLU、TBIL、ALT、AST、GGT、ALP均显著高于对照组,而HDL-C水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 健康对照组和冠心病组的遗传平衡吻合度检验

健康对照组($\chi^2 = 1.088, P = 0.297$)及冠心病组($\chi^2 = 0.801, P = 0.371$)的FADS2 rs3834458基因型分布均符合Hardy-Weinberg平衡定律,本研究中数据具有群体代表性。

2.3 健康对照组和冠心病组间基因型分布和等位基因频率的比较

对所有受试者进行经基因测序后发现FADS2 rs3834458有T/T、T/del、del/del三种基因型(del表示T等位基因缺失)。冠心病组、健康对照组间基因型分布比较无统计学差异($P = 0.05$)。

表 1 冠心病组与健康对照组的一般临床特征与生化指标比较

Table 1 Comparison of the clinical characteristics and biochemical indexes between coronary artery disease group and healthy control group

Indicators	Healthy control group	Coronary artery disease group	Statistics	P
Gender (male/ female)	149 (63/86)	192(132/60)	$\chi^2=24.00$	<0.001
Age (years)	50.80± 12.15	67.42± 11.34	$t=-13.01$	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.75± 3.56	24.68± 3.26	$t=-2.50$	<0.001
GLU(mmol/L)	4.56(4.05,5.16)	5.25(4.56, 6.85)	$z=-6.74$	<0.001
TBIL (mol/L)	13.17± 5.36	14.54± 7.24	$t=-2.02$	0.189
ALT(U/L)	17.66 (12.49, 23.65)	22.11 (17.08, 33.71)	$z=-4.20$	<0.001
AST(U/L)	20.71 (17.51,23.96)	22.34 (17.08,33.71)	$z=-2.07$	0.148
GGT(U/L)	19.59 (15.01,29.55)	27.64 (19.05,43.89)	$z=-4.79$	<0.001
ALP(U/L)	73.99± 23.58	86.29± 31.00	$t=-4.16$	<0.001
TG(mmol/L)	1.11(0.86,1.61)	1.35(0.96,1.86)	$z=-3.01$	<0.001
TC(mmol/L)	3.47± 0.80	4.63± 1.33	$t=-9.95$	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.06± 0.56	2.79± 1.09	$t=-8.01$	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.33± 0.48	1.06± 0.49	$t=5.22$	<0.001

Note: data of normal distribution are expressed as mean SD. Non-normally distributed data are expressed as median(quantile).

459), 两组间等位基因频率相比较亦无统计学差异 ($P=0.238$) (表 2)。

2.4 Logistic 回归分析

为校正混杂因素的影响,将所有研究对象以是否患有冠心病为因变量,以性别、年龄、BMI、GLU、TC、TG、LDL-C 以及是否携带 T 等位基因作自变量,因 HDL-C 与因变量不存在线性

关系,所以根据《中国成人血脂异常防治指南》的血脂分层切点对该变量进行分层:HDL-C(1.00 mmol/L=0, <1.00 mmol/L=1)。最后,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:性别(男性)、年龄、GLU、TC 和 HDL-C(<1.00 mmol/L)是冠心病发生的独立危险因素($OR=3.57, 1.14, 1.34, 3.50, 2.89$),而 T 等位基因不是冠心病发生的独立危险因素($P=0.641$)(表 3)。

表 2 冠心病组与健康对照组 FADS2 rs3834458 基因型分布和等位基因频率的比较

Table 2 Comparison of the FADS2 rs3834458 genotype distribution and allele frequency between coronary artery disease group and healthy control group

Groups (number)		Healthy control group (149)	Coronary artery disease (192)	χ^2	P
Genotypes (%)	T/T	75(50%)	86(45%)	1.556	0.459.
	T/del	65(44%)	89(46%)		
	del/del	9(6%)	17(9%)		
Alleles (%)	T	215(72%)	261(68%)	1.390	0.238
	del	83(28%)	123(32%)		

3 讨论

PUFAs 不仅是膜的重要组成部分^[3],也是炎症因子的重要前体物质^[10]。PUFAs 通过参与炎症反应、血脂调节,进而影响心血管疾病的发生、发展。已有多项研究显示 PUFAs 与心血管疾病有关^[11-14]。FADS1 和 FADS2 是催化 PUFAs 合成的限速酶^[4]。其中,FADS2 可催化 - 亚麻酸(ALA)和亚油酸(LA)转化为十八碳四烯酸(SA)和 GLA,而 FADS1 可催化二十碳四烯酸(ETA)和 DGLA 转化为 EPA 和 AA^[15]。Yamashita 等发现 DHA/AA 比

值低的患者患冠心病的风险高于 DHA/AA 比值高的患者^[16]。FADS1 和 FADS2 分别由 FADS1 基因和 FADS2 基因编码,其基因多态性可以通过影响 PUFAs 代谢过程,最终影响冠心病的发生发展。有研究发现 FADS 的次要等位基因与红细胞膜中的高 n-6 和 n-3 PUFAs 前体水平及低的 AA 水平之间存在关联^[17]。Wu 等发现 FADS2 rs174575 的遗传变异可以影响中国北方汉族人群胆固醇浓度^[18]。一项研究显示膳食中的 n-3 长链多不饱和脂肪酸(LC-PUFAs)的摄入量可以影响 FADS1 rs174547 多态性与冠心病之间的关联性^[19]。

表 3 冠心病危险因素的 Logistic 回归分析结果
Table 3 Results of Logistic regression analysis of risk factors of coronary artery disease

Variables	Exp(B)	Wald	Sig.	95%CI
Gender				
Female	1.00	10.88	0.001	1.68-7.60
Male	3.57			
Age	1.14	47.46	<0.001	1.10-1.18
BMI	1.00	<0.001	0.990	0.91-1.11
GLU	1.34	5.80	0.016	1.06-1.70
TG	0.88	0.39	0.531	0.58-1.33
TC	3.50	17.49	<0.001	1.95-6.29
LDL-C	1.53	1.38	0.240	0.76-3.08
HDL-C				
1.0 mmol/L	1.00			
<1.0 mmol/L	2.89	6.97	0.008	1.31-6.34
Alleles				
del	1.00			
T	0.73	0.22	0.641	0.19-2.80

Note: Exp(B): odds ratio, Wald: Wald- χ^2 , Sig: P value, 95% CI: 95% confidence interval.

本研究通过单因素分析发现男性、年龄、高 BMI、高 GLU、高 TG、高 TC、高 LDL-C、低 HDL-C 是冠心病的危险因素,这与既往研究结果相符合。为进一步探索冠心病的独立危险因素,我们进行了多因素 Logistic 回归分析,发现男性、年龄、GLU、TC 和 HDL-C(<1.00 mmol/L)是冠心病独立危险因素,而 FADS2 rs3834458 多态性不是冠心病的独立危险因素。FADS2 rs3834458 多态性可能会影响基因的转录和翻译,最终使 FADS2 在体内或局部器官的表达水平发生变化。据报道,在 NIH/3T3 小鼠成纤维细胞系中,T 插入使启动子活性降低了约 6 倍^[20],然而在人肝癌细胞系 HepG2 中,T 插入对启动子活性没有影响^[21]。我们分析本研究未发现 FADS2 rs3834458 多态性与冠心病之间存在关联的原因可能有以下几个方面:首先,该位点可能与其他位点或与其他基因形成连锁不平衡或协同其他基因作用于冠心病;其次,FADS2 的活性并不完全依赖于基因结构,基因转录调控和底物诱导的酶活性也有一定的影响;最后,较小的样本量造成的统计学偏倚也可能影响本实验的研究结果。

随着分子生物学和遗传学的发展,基因多态性与冠心病发病风险的相关研究受到了越来越多的关注。这些基因与脂质代谢、炎症和血管收缩相关。例如位于 19 号染色体的载脂蛋白 E (ApoE)基因和位于 2 号染色体上的载脂蛋白 B (ApoB)基因与血脂代谢相关,其基因多态性与冠心病的发生、发展存在相关性^[22]。同时影响脂质代谢的相关基因还有过氧化物酶体病增殖物激活型受体 (PPAR) 基因^[23]和编码脂蛋白酯酶 (LPL)基因^[24]。血管紧张素转换酶 (ACE)和血管紧张素原 (AGT)基因多态性可影响肾素-血管紧张素系统进而影响冠心病的发病风险^[25,26]。有研究表明内皮型一氧化氮合酶 (eNOS)基因多态性可影响血管内皮功能,从而影响对心血管疾病的发生、发展^[26,27]。

冠心病也是一种炎症性疾病,因此,炎症因子的基因多态性也可以推动冠心病的发展。如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6 (IL-6)均被证实与冠心病的发展有显著相关性^[28-30]。在冠心病的遗传易感性、临床表现等方面都与基因多态性相关,因此遗传因素作为重要的致病危险因素在现如今得到了深入的研究。建立一套简单快速检测基因多态性的方法,将有助于早期识别易患冠心病的高危人群,以便及早采取干预措施以防止严重并发症。

参考文献 (References)

- [1] Chen W W, Gao R L, Liu L S, et al. China cardiovascular diseases report 2015: a summary [J]. Journal of geriatric cardiology: JGC, 2017, 14(1): 1-10
- [2] Mayer B, Erdmann J, Schunkert H. Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction [J]. Clinical Research in Cardiology, 2007, 96(1): 1-7
- [3] Wiktorowska Owczarek A, Berezinska M, Nowak J Z. PUFAs: Structures, Metabolism and Functions [J]. Adv Clin Exp Med, 2015, 24(6): 931-941
- [4] Lee M J, Lee H, Kang S, et al. Fatty Acid Desaturases, Polyunsaturated Fatty Acid Regulation, and Biotechnological Advances [J]. Nutrients, 2016, 8(1): 2016, 8(1): PiiE23
- [5] Marquardt A, Stöhr H, White K, et al. cDNA Cloning, Genomic Structure, and Chromosomal Localization of Three Members of the Human Fatty Acid Desaturase Family [J]. Genomics, 2000, 66(2): 175-183
- [6] Ruiz Narvaez E, Campos H, Kraft P, et al. α -Linolenic acid, Δ 6-desaturase gene polymorphism, and the risk of nonfatal myocardial infarction[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2007, 85(2): 554-560

- [7] Li H, Zhao J, Li P, et al. A regulatory insertion-deletion polymorphism in the FADS gene cluster influences PUFA and lipid profiles among Chinese adults: a population-based study[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2018, 107(6): 867-875
- [8] Li S W, Lin K, Ma P, et al. FADS gene polymorphisms confer the risk of coronary artery disease in a Chinese Han population through the altered desaturase activities: based on high-resolution melting analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55869
- [9] Li S W, Wang J, Yang Y, et al. Polymorphisms in FADS1 and FADS2 alter plasma fatty acids and desaturase levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2016, 14(1): 79
- [10] Layé S, Nadjar A, Joffre C, et al. Anti-Inflammatory Effects of Omega-3 Fatty Acids in the Brain: Physiological Mechanisms and Relevance to Pharmacology [J]. *Pharmacological Reviews*, 2018, 70(1): 12
- [11] Del Gobbo L C, Imamura F, Aslibekyan S, et al. ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid Biomarkers and Coronary Heart Disease: Pooling Project of 19 Cohort Studies ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid Biomarkers and Coronary Heart Disease ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid Biomarkers and Coronary Heart Disease [J]. *JAMA Internal Medicine*, 2016, 176(8): 1155-1166
- [12] Mazereeuw G, Herrmann N, Andreazza A C, et al. Oxidative stress predicts depressive symptom changes with omega-3 fatty acid treatment in coronary artery disease patients [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2017, 60: 136-141
- [13] Sekikawa A, Doyle M F, Kuller L H. Recent findings of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids (LCn-3 PUFAs) on atherosclerosis and coronary heart disease (CHD) contrasting studies in Western countries to Japan[J]. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2015, 25(8): 717-723
- [14] Muroya T, Kawano H, Koga S, et al. Lower Circulating Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Are Associated with Coronary Microvascular Dysfunction Evaluated by Hyperemic Microvascular Resistance in Patients with Stable Coronary Artery Disease [J]. *Int Heart J*, 2018, 59(6): 1194-1201
- [15] Gill I, Valivety R. Polyunsaturated fatty acids, part 1: Occurrence, biological activities and applications [J]. *Trends in Biotechnology*, 1997, 15(10): 401-409
- [16] Yamashita A, Noguchi H, Hamazaki K, et al. Serum polyunsaturated fatty acids and risk of psychiatric disorder after acute coronary syndrome: A prospective cohort study [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2017, 218: 306-312
- [17] Schuchardt J P, Köbe T, Witte V, et al. Genetic variants of the FADS gene cluster are associated with erythrocyte membrane LC PUFA levels in patients with mild cognitive impairment [J]. *The journal of nutrition, health & aging*, 2016, 20(6): 611-620
- [18] Wu Y, Zeng L, Chen X, et al. Association of the FADS gene cluster with coronary artery disease and plasma lipid concentrations in the northern Chinese Han population[J]. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2017, 117: 11-16
- [19] Liu F, Li Z, Lv X, et al. Dietary n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Intakes Modify the Effect of Genetic Variation in Fatty Acid Desaturase 1 on Coronary Artery Disease [J]. *PLOS ONE*, 2015, 10(4): e0121255
- [20] Nwankwo J O, Spector A A, Domann F E. A nucleotide insertion in the transcriptional regulatory region of FADS2 gives rise to human fatty acid delta-6-desaturase deficiency[J]. *J Lipid Res*, 2003, 44(12): 2311-2319
- [21] Lattka E, Eggers S, Moeller G, et al. A common FADS2 promoter polymorphism increases promoter activity and facilitates binding of transcription factor ELK1[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(1): 182-191
- [22] Abd El Aziz T A, Mohamed R H. LDLR, ApoB and ApoE genes polymorphisms and classical risk factors in premature coronary artery disease[J]. *Gene*, 2016, 590(2): 263-269
- [23] Flavell David M, Jamshidi Y, Hawe E, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Gene Variants Influence Progression of Coronary Atherosclerosis and Risk of Coronary Artery Disease [J]. *Circulation*, 2002, 105(12): 1440-1445
- [24] Hokanson J E. Lipoprotein lipase gene variants and risk of coronary disease: a quantitative analysis of population-based studies [J]. *International Journal of Clinical and Laboratory Research*, 1997, 27(1): 24-34
- [25] Borai I H, Hassan N S, Shaker O G, et al. Synergistic effect of ACE and AGT genes in coronary artery disease [J]. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 2018, 7(1): 111-117
- [26] Wei L K, Au A, Menon S, et al. Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE, PON1, PDE4D, and Ischemic Stroke: Meta-Analysis [J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2017, 26(11): 2482-2493
- [27] Kumar G R, Spurthi K M, Kumar G K, et al. Genetic polymorphisms of eNOS (-786T/C, Intron 4b/4a & 894G/T) and its association with asymptomatic first degree relatives of coronary heart disease patients [J]. *Nitric Oxide*, 2016, 60: 40-49
- [28] Yuepeng J, Zhao X, Zhao Y, et al. Gene polymorphism associated with TNF- α (G308A) IL-6 (C174G) and susceptibility to coronary atherosclerotic heart disease: A meta-analysis [J]. *Medicine*, 2019, 98(2): e13813-e13813
- [29] Mirhazef S R, Zarifian A, Ebrahimi M, et al. Relationship between serum cytokine and growth factor concentrations and coronary artery disease[J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(9): 575-580
- [30] Anderson D R, Poterucha J T, Mikuls T R, et al. IL-6 and its receptors in coronary artery disease and acute myocardial infarction [J]. *Cytokine*, 2013, 62(3): 395-400

(上接第 4347 页)

- [28] Wei XJ, Han M, Yang FY, et al. Biological significance of miR-126 expression in atrial fibrillation and heart failure [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2015, 48(11): 983-989
- [29] Lai KB, Sanderson JE, Izzat MB, et al. Micro-RNA and mRNA myocardial tissue expression in biopsy specimen from patients with heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 199(11): 79-83
- [30] Wang L, Liu J, Xu B, et al. Reduced exosome miR-425 and miR-744 in the plasma represents the progression of fibrosis and heart failure [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2018, 34(11): 626-633