

- features of metastasis to liver, lung, bone, and brain from gastric cancer: a SEER – based study[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(8):3662 – 3672
- 14 Viadana E, Bross ID, Pickren JW. The metastatic spread of cancers of the digestive system in man[J]. *Oncology*, 1978, 35(3):114 – 126
 - 15 Kerkar SP, Kemp CD, Duffy A, *et al.* The GYMSSA trial: a prospective randomized trial comparing gastrectomy, metastasectomy plus systemic therapy versus systemic therapy alone[J]. *Trials*, 2009, 10: 121 – 128
 - 16 王方, 周亚楠, 宗红. 胃癌肝转移的预后因素分析[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(4):587 – 589
 - 17 姚强, 金俊, 邓建良, 等. 胃癌肝转移患者预后影响因素分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2018, 24(2):104 – 108
 - 18 Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, *et al.* Surgical treatment of gastric cancer: 15 – year follow – up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(5):439 – 449
 - 19 Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, *et al.* A meta – analysis of D1 versus D2 lymph node dissection[J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15 (Suppl 1):S60 – S69
 - 20 Chew MH, Koh PK, Ng KH, *et al.* Improved survival in an Asian cohort of young colorectal cancer patients: an analysis of 523 patients from a single institution[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2009, 24(9):1075 – 1083
 - 21 Serra – Rexach JA, Jimenez AB, Garcia – Alhambra MA, *et al.* Differences in the therapeutic approach to colorectal cancer in young and elderly patients[J]. *Oncologist*, 2012, 17(10):1277 – 1285
 - 22 Kubota T, Hiki N, Sano T, *et al.* Prognostic significance of complications after curative surgery for gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(3):891 – 898
 - 23 Liao YY, Peng NF, Long D, *et al.* Hepatectomy for liver metastases from gastric cancer: a systematic review[J]. *BMC Surg*, 2017, 17(1):103 – 114
 - 24 Qiu M, Yang D, Xu R. Impact of marital status on survival of gastric adenocarcinoma patients: results from the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Database[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:21098
- (收稿日期:2019 – 11 – 07)
(修回日期:2019 – 11 – 15)

新疆维吾尔自治区和田地区长寿相关 GWAS 及其与健康状况的关系

晋静静 陈凤辉 古再努尔·阿迪力 程祖亨 邱长春 玛依拉·吾甫尔

摘要 目的 新疆维吾尔自治区和田地区长寿相关单核苷酸多态性(SNP)的全基因组关联分析(GWAS)及其与健康状况相关性探究。**方法** 纳入新疆维吾尔自治区和田地区长寿人群 122 例为长寿组,该地区同期非长寿人群 98 例为对照组,采用 GWAS 分析与长寿相关的 SNP,同时测量研究对象的体重指数(BMI)、空腹血糖(FBG)水平、收缩压(SBP)和舒张压(DBP)以及测定血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL – C)以及高密度脂蛋白胆固醇(HDL – C)等血脂水平,此外采用多重回归分析长寿相关基因与健康状况的相关性。**结果** rs4449651 TT 基因型、rs1718307 TT 基因型、rs4316818 TT 基因型及 rs2834384 GG 型与长寿呈强相关性($P < 0.05$)。同时长寿组人群 BMI、FBG、TG、TG 以及 LDL – C 水平降低, HDL – C 水平显著升高($P < 0.05$)。多重线性回归分析发现 BMI 和 rs4449651、rs1718307、rs4316818 以及 rs2834384 均具有显著相关性($P < 0.05$)、FBG 水平与 rs4449651 及 rs1718307 呈相关性($P < 0.05$)、TC 水平则与 rs1718307、rs4316818 以及 rs2834384 呈相关性($P < 0.05$)、TG 水平与 rs2834384 呈相关性($P < 0.05$)、而 HDL – C 以及 LDL – C 则与 rs4316818 以及 rs2834384 呈相关性($P < 0.05$)。**结论** rs4449651、rs1718307、rs4316818 及 rs2834384 共 4 个基因型与长寿呈强相关性,同时与 BMI、血糖以及血脂等健康指标具有相关性。

关键词 长寿 全基因组关联分析 单核苷酸多态性 健康状况

中图分类号 Q789

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.06.007

Genome – wide Association Study and Its Correlation with Health Status of Longevity in Hotan Area. Jin Jingjing, Chen Fenghui, Guzunuer · Adili, *et al.* Department of Comprehensive Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang 830054, China

Abstract Objective To explore single nucleotide polymorphism (SNP) by genome – wide association study (GWAS) and its correlation with health status of longevity in Hotan area. **Methods** Totally 122 longevity people in Hotan area were divided into the longevi-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31160215);新疆维吾尔自治区创新环境专项 – 自然科学计划联合基金资助项目(2020D01C186)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院综合心脏内科

通讯作者:玛依拉·吾甫尔,主任医师,电子信箱:mwufuer@163.com

ty group while 98 control people were divided into the control group. SNP related with longevity were analyzed by GWAS. And Body mass index (BMI), fasting blood glucose (FBG), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), and serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were measured. Moreover, multiple regression was used to analyze the correlation between longevity genes and health status. **Results** The rs4449651 TT genotype, rs1718307 TT genotype, rs4316818 TT genotype and rs2834384 GG genotype were strongly correlated with longevity ($P < 0.05$). Meanwhile, the levels of BMI, FBG, TG, TG and LDL-C in the longevity group were decreased, while the levels of HDL-C were significantly increased ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that BMI was significantly correlated with rs4449651, rs1718307, rs4316818 and rs2834384 ($P < 0.05$). FBG level was correlated with rs4449651 and rs1718307 ($P < 0.05$). TC level was correlated with rs1718307, rs4316818 and rs2834384 ($P < 0.05$). HDL-C and LDL-C were correlated with rs4316818 and rs2834384 ($P < 0.05$). **Conclusion** Four genotypes of rs4449651, rs1718307, rs4316818 and rs2834384 were strongly correlated with longevity, as well as health indicators such as BMI, blood glucose and blood lipid.

Key words Longevity; GWAS; SNP; Health status

衰老是生物体长期进化的结果,由基因和环境共同作用,揭示衰老调控机制,实现长寿是生命科学的研究热点。研究发现遗传因素影响寿命的决定度占 25%,环境因素占 70%,但由于环境因素的随机性,且遗传因素差异是造成个体对环境作出不同反应能力的主要因素^[1,2]。因此探究遗传因素有助于揭示基因控制长寿表型,阐明长寿调控机制,实现长寿。新疆维吾尔自治区和田地区长寿人群是目前研究长寿的公认群体,本课题组前期研究表明发现载脂蛋白 E 和糖皮质激素受体等基因与新疆维吾尔自治区和田地区长寿具有显著相关性^[3~5]。然而长寿是由多种基因共同作用的复杂性状,故针对该地区长寿群体单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 进行全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS),对于筛选长寿相关 SNP 易感位点具有重要意义。因此本研究针对新疆维吾尔自治区和田地区长寿群体进行 GWAS,旨在探究长寿强相关基因与健康状况的相关性。

资料与方法

1. 一般资料:选择 2012 年 2 月~2015 年 2 月新疆维吾尔自治区和田地区维吾尔族长寿人群(纳入标准^[6]:年龄 ≥ 90 岁者)122 例为长寿组,同时纳入该地区同期非长寿人群(纳入标准^[6]:随访 3 代以内,家族人群年龄均 < 90 岁者)98 例为对照组,两组研究人群的排除标准:①外地迁移至此的人群;②因人口流动或失聪、失明、失语导致无法有效完成随访者;③合并精神疾病或认知障碍者;④未签署知情同意书者。其中长寿组患者年龄为 91~109 岁,平均年龄为 99.74 ± 8.48 岁;长寿组中男性 55 例,女性 67 例;饮酒者 23 例,非饮酒者 99 例;小学及以下学历者 99 例,初中学历者 14 例,高中及以上学历者 9 例。

对照组患者年龄为 61~73 岁,平均年龄为 66.35 ± 7.83 岁;99 例患者中,男性 44 例,女性 54 例;饮酒者 16 例,非饮酒者 80 例;小学及以下学历者 81 例,初中学历者 11 例,高中及以上学历者 6 例。两组患者性别、是否饮酒以及学历等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 长寿强相关基因的 GWAS:为筛选与长寿强相关的 SNP 位点,本课题组抽取研究对象的静脉血 5ml,采用 pooling DNA 杂交对长寿组/对照组的全基因组扫描差异;通过 Affymetrix SNP 6.0 芯片杂交技术完成了基于 pooling DNA 的研究人群 SNP 分型分析,筛选出可能与长寿相关的 SNP 位点;同时应用 Sequenom Mass Array 技术平台 (Sequenom Chip11-G384 芯片)对可能与寿命相关的 SNP 位点进行分型分析,完成对于长寿强相关基因验证。长寿强相关的 SNP 的判断标准参考文献[7],应用 Logistic 分析,以 $OR \geq 4.00$, $P < 0.05$ 为强正相关。

3. 健康资料统计:测量研究对象的体重指数 (body mass index, BMI)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)水平、收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 和舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 以及测定血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 以及高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 等血脂水平。

4. 统计学方法:采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析处理,计数资料比较运用 χ^2 检验,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较运用独立样本 t 检验,运用非条件 Logistic 回归分析计算 OR 值及 95% CI。健康相关指标与基因型频率之间的相关性采用多重线性回归,以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

结 果

1. 长寿强相关基因的 GWAS 的比较:本研究通过 Affymetrix SNP 6.0 芯片对研究对象进行 GWAS 发现两组之间有 42 个 SNP 位点存在差异 ($P < 0.05$), 随后将这 42 个 SNP 位点应用 Sequenom Mass Array

技术平台将进行群体验证发现 rs4449651 TT 基因型 ($OR = 5.168, P = 0.026$)、rs1718307 TT 基因型 ($OR = 5.469, P = 0.002$)、rs4316818 TT 基因型 ($OR = 4.193, P = 0.006$) 以及 rs2834384 GG 型 ($OR = 4.744, P = 0.025$) 与长寿呈强相关性, 详见表 1。

表 1 长寿强相关基因的 GWAS[$n(\%)$]

SNP 位点/基因型	基因	对照组 ($n = 98$)	长寿组 ($n = 122$)	OR	95% CI	P
rs4449651	LAMA2					
AA		65 (66.33)	67 (54.91)	1	1	
AT		31 (31.63)	48 (39.34)	1.486	0.999 ~ 2.211	0.051
TT		2 (2.04)	7 (6.04)	5.168	1.216 ~ 21.975	0.026
A		81 (82.65)	91 (74.59)	1	1	
T		17 (17.35)	31 (25.41)	1.633	1.165 ~ 2.289	0.004
rs1718307	PAH					
AA		27 (27.55)	27 (22.13)	1	1	
AT		66 (67.35)	70 (57.37)	1.040	0.620 ~ 1.746	0.881
TT		5 (5.10)	25 (20.49)	5.469	1.834 ~ 16.303	0.002
A		60 (61.22)	62 (50.82)	1	1	
T		38 (38.78)	60 (49.18)	1.520	1.096 ~ 2.108	0.012
rs4316818	ACE3					
CC		34 (34.69)	33 (27.05)	1	1	
TC		61 (62.24)	75 (61.47)	1.254	0.797 ~ 1.971	0.328
TT		3 (3.06)	14 (11.48)	4.193	1.499 ~ 11.727	0.006
C		64 (65.31)	71 (58.19)	1	1	
T		34 (34.69)	51 (41.81)	1.374	1.015 ~ 1.861	0.040
rs2834384	MRPS6					
TT		3 (3.01)	1 (0.82)	1	1	
GT		18 (18.37)	16 (13.11)	3.157	0.580 ~ 17.178	0.184
GG		77 (78.57)	105 (86.07)	4.744	0.911 ~ 24.711	0.025
T		12 (12.24)	9 (7.38)	1	1	
G		86 (87.76)	113 (92.62)	1.692	1.121 ~ 2.555	0.012

LAMA2. 层粘连蛋白 α_2 ; PAH. 苯丙氨酸羟化酶; ACE3. 血管紧张素转换酶 - 3; MRPS6. 线粒体核糖体蛋白 - S6

2. 健康相关指标比较:通过随访调查研究对象的健康相关指标, 本研究发现长寿组人群 BMI、FBG、TG、TG 以及 LDL - C 水平降低, 而 HDL - C 水平, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组人群 SBP 及 DBP 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 2。

表 2 两组研究对象的健康相关指标比较

指标	对照组	长寿组	t	P
BMI (kg/m^2)	20.55 $\pm$ 3.02	18.33 $\pm$ 2.42	6.066	0.000
FBG (mmol/L)	5.30 $\pm$ 0.59	4.77 $\pm$ 0.51	7.202	0.000
SBP (mmHg^{Δ})	140.62 $\pm$ 7.53	140.96 $\pm$ 9.11	0.138	0.891
DBP (mmHg)	91.81 $\pm$ 2.80	90.12 $\pm$ 5.60	1.262	0.213
TC (mmol/L)	5.16 $\pm$ 0.25	5.11 $\pm$ 0.33	2.573	0.011
TG (mmol/L)	1.03 $\pm$ 0.06	0.98 $\pm$ 0.19	2.447	0.018
HDL - C (mmol/L)	1.51 $\pm$ 0.08	1.58 $\pm$ 0.05	3.925	0.000
LDL - C (mmol/L)	3.31 $\pm$ 0.11	3.07 $\pm$ 0.27	3.827	0.001

$^{\Delta}$ 1mmHg = 0.133kPa

3. 健康指标与强相关基因多重线性回归:将 BMI、FBG、TC、TG、HDL - C 以及 LDL - C 健康相关指标分别作为应变变量, 将 rs4449651 (基因型设置哑变量: AA = 1, AT = 2, TT = 3)、rs1718307 (基因型设置哑变量: AA = 1, AT = 2, TT = 3)、rs4316818 (基因型设置哑变量: CC = 1, CT = 2, TT = 3) 以及 rs2834384 (基因型设置哑变量: TT = 1, GT = 2, GG = 3) 作为自变量, 采用多重线性回归分析健康相关指标与基因型之间的依存关系。BMI 和 rs4449651、rs1718307、rs4316818 以及 rs2834384 均具有相关性 ($P < 0.05$), FBG 水平与 rs4449651 及 rs1718307 具有相关性 ($P < 0.05$), TC 水平则与 rs1718307、rs4316818 以及 rs2834384 呈相关性 ($P < 0.05$), TG 水平与 rs2834384 呈相关性 ($P < 0.05$), 而 HDL - C 以及 LDL - C 则与 ACE 基因 rs4316818 位点以及 MRPS6 基因 rs2834384 位点呈相关性 ($P < 0.05$), 详见表 3。

表 3 健康指标与强相关基因多重线性回归

指标	SNP 位点	非标准化系数		标准化系数	<i>t</i>	<i>P</i>
		β	SD	β		
BMI	rs4449651	2.036	0.200	0.402	10.182	0.000
	rs1718307	1.372	0.185	0.290	7.407	0.000
	rs4316818	1.852	0.236	0.278	7.849	0.000
	rs2834384	0.948	0.197	0.185	4.803	0.000
FBG	rs4449651	0.036	0.509	0.612	0.035	0.686
	rs1718307	0.190	3.091	0.002	0.205	0.883
	rs4316818	0.459	0.065	0.430	7.004	0.000
	rs2834384	0.266	0.086	0.190	3.091	0.002
TC	rs4449651	0.098	0.993	0.327	0.151	0.706
	rs1718307	0.086	0.041	0.182	2.101	0.042
	rs4316818	0.220	0.043	0.479	5.064	0.000
	rs2834384	0.198	0.045	0.423	4.377	0.000
TG	rs4449651	0.058	0.404	0.688	0.061	0.857
	rs1718307	0.025	0.179	0.859	0.027	0.931
	rs4316818	0.254	1.748	0.087	0.255	0.777
	rs2834384	0.113	0.031	0.478	3.646	0.001
HDL - C	rs4449651	0.001	0.012	0.990	0.002	0.710
	rs1718307	0.143	1.648	0.107	0.244	0.928
	rs4316818	0.046	0.010	0.439	4.535	0.001
	rs2834384	0.055	0.010	0.520	5.371	0.001
LDL - C	rs4449651	0.162	1.200	0.237	0.184	0.723
	rs1718307	0.052	0.433	0.667	0.068	0.936
	rs4316818	0.170	0.051	0.432	3.310	0.002
	rs2834384	0.136	0.052	0.341	2.611	0.012

讨 论

揭示长寿基因变异度是目前生命科学研究热点,然而目前有关长寿基因的研究多局限于单一基因的,而长寿是由遗传及环境因素控制的复杂的生物表型,受多基因累积控制,GWAS 是在全基因组范围内筛选出与生物表型相关的 SNP 的检测手段^[8]。因此本课题组采用 GWAS 进行多基因整合研究,探究了健康表型与 SNP 位点的相关性,揭示了长寿与多基因效应之间的关系。

本研究通过 Affymetrix SNP 6.0 芯片杂交技术完成研究对象的可疑长寿相关 SNP 位点筛选,同时应用 Sequenom Mass Array 技术平台完成验证确定出与研究人群长寿的强相关 SNP 易感位点,笔者研究发现,LAMA2 基因 rs4449651 TT 基因型、PAH 基因 rs1718307 TT 基因型、ACE3 基因 rs4316818 TT 基因型以及 MRPS6 基因 rs2834384 GG 型共 4 个基因型存在强相关性,这与国外研究者 Karimov 等^[9]的研究结论较为一致。同时笔者查阅相关文献发现 LAMA2 基因是编码细胞外基质的主要基因,其 Alu(I/D) 多态位点变异同样影响人群寿命^[8,10]。Szpakowicz 等^[11]研究则表明 MRPS6 基因 SNP 位点与心肌梗死的发生率及预后效果有关,该基因 SNP 位点变异可导致心肌梗死发生率增加。而 PAH 基因可表达苯丙

氨酸羟化酶,该基因变异是导致苯丙酮尿症的主要原因^[12]。但目前有关 PAH 基因与长寿之间关系的报道较少,仍需进一步探究。

血糖升高是心脑血管疾病的危险因素,本课题组通过采集研究对象的健康相关指标,发现长寿组人群 BMI 及 FBG 水平较低,这提示长寿人群健康状况优于对照组人群,同时笔者采用多重线性回归发现上述健康相关指标分别受 1 种及以上长寿相关基因控制,这不仅提示长寿是多种基因的累积效应,同时也表明 GWAS 进行多基因整合研究对于揭示长寿机制的重要性。血糖水平升高则引起微血管病变,引起 BMI 升高,是导致心脑血管及代谢性老年疾病的重要原因^[13]。本研究发现 BMI 与 LAMA2、PAH、ACE3 及 MRPS6 基因均具有相关性,同时 FBG 与 LAMA2 及 PAH 具有相关性。查阅文献笔者发现,ACE3 可通过减轻胰腺细胞氧化应激以及调节胰岛细胞微环境,达到提高胰岛 β 细胞功能的作用,而 MRPS6 则通过调节糖脂代谢达到稳定血糖的效果^[14,15]。因此 LAMA2 及 PAH 可能通过调节并优化了体内血糖代谢系统,减少了血糖相关疾病的发生,进而影响了长寿。

血脂代谢紊乱导致心脑血管动脉粥样硬化等疾病,是引起老年群体死亡的重要原因^[16,17]。本课题发现长寿组人群 TG、TG 以及 LDL - C 水平降低,而

HDL - C 水平升高,这提示长寿人群的血脂代谢优于对照组,同时本研究结果表明 TG、TG、LDL - C 以及 HDL - C 水平与 ACE3 及 MRPS6 基因均呈相关性。而国内有研究者同样研究发现,ACE 基因 SNP 位点与长寿现象之间密切相关,与本课题 GWAS 结果一致。而流行病学研究表明,MRPS6 基因可降低心肌梗死等心脏疾病的发生。而本研究表明 MRPS6 基因可调节血脂系统平衡,这是解释 MRPS6 基因可降低心脏相关疾病发生,延长寿命的潜在机制。

综上所述,本研究通过 GWAS 进行多基因整合研究,发现 LAMA2 基因 rs4449651、PAH 基因 rs1718307、ACE3 基因 rs4316818 以及 MRPS6 基因 rs2834384 共 4 个基因型与长寿呈强相关性,同时与研究人群的 BMI、血糖以及血脂等健康指标呈相关性。

参考文献

- 肖航,冯平,周岐海.长寿与衰老相关分子机制研究进展[J/OL]. 生物信息学,2019,17(4):1-12
- 唐岚莹,黄浩,朱丽娜,等. GHSR rs572169 基因多态性对长寿人群血糖和血脂水平的影响[J]. 广西医科大学学报,2019,36(5):837-841
- 陈小萍,甯超学,姚尧,等. SIRT1 基因多态性与海南省长寿人群的相关性[J]. 中国老年学杂志,2018,38(16):3942-3945
- 塔依尔·吾买尔,玉努斯·到来提侠,程祖享,等. 新疆和田地区维吾尔族长寿人群血管紧张素转换酶基因多态性与行为生活方式的交互作用研究[J]. 中国全科医学,2017,20(36):4511-4516
- 努尔古力·乃依木,玛依拉·吾甫尔,程祖享,等. HLA - A 基因多态性与新疆和田地区维吾尔族自然长寿人群的相关性研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2018,5(13):10-11
- 朱丽娜,刘承武,彭均华,等. CD33 rs3865444 多态性与红水河流域长寿人群血脂水平的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志,2018,26

(11):1147-1153

- 古再努尔·阿迪力,陈凤辉,程祖享,等. 新疆和田地区维吾尔族长寿相关基因的全基因组筛查[J]. 中华医学杂志,2018,98(48):3958-3962
- Sebastiani P, Bae H, Gurinovich A, *et al.* Limitations and risks of Meta - analyses of longevity studies[J]. Mech Ageing Dev,2017,165 (Pt B):139-146
- Karimov DD, Erdman VV, Nasibullin TR, *et al.* Alu insertion - deletion polymorphism of COL13A1 and LAMA2 genes: the analysis of association with longevity[J]. Genetika, 2016,52(10):1185-1193
- Hashemi - Gorji F, Yassae VR, Dashti P, *et al.* Novel LAMA2 gene mutations associated with merosin - deficient congenital muscular dystrophy[J]. Iran Biomed J, 2018,22(6):408-414
- Szpakowicz A, Kiliszek M, Pepiński W, *et al.* The rs9982601 polymorphism of the region between the SLC5A3/MRPS6 and KCNE2 genes associated with a prevalence of myocardial infarction and subsequent long - term mortality[J]. Pol Arch Med Wewn, 2015,125(4):240-248
- Razipour M, Alavinejad E, Sajedi SZ, *et al.* Genetic study of the PAH locus in the Iranian population: familial gene mutations and minihaplotypes[J]. Metab Brain Dis, 2017,32(5):1685-1691
- 马文岩,张惠莉. 糖尿病与心血管危险[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(76):79-80
- 杨海青. 血管紧张素转换酶对动脉硬化患者心脑血管事件的预测价值[J]. 实验与检验医学,2019,37(4):695-697
- 韦俊芳,王齐齐,金建美,等. 高血压患者血浆同型半胱氨酸与糖脂代谢和肾素血管紧张素醛固酮系统指标的关系[J]. 中华高血压杂志,2017,25(12):1179-1181
- 韩凤杰. 心血管疾病与血脂关系的研究进展[J]. 继续医学教育,2017,31(6):135-137
- 唐丽华,张和君. 血脂检验在心血管疾病诊断中的临床应用价值分析[J]. 心血管外科杂志:电子版,2019,8(4):22-23
(收稿日期:2019-12-03)
(修回日期:2019-12-27)

(上接第 11 页)

- Gilmartin GS, Tamisier R, Curley M, *et al.* Ventilatory, hemodynamic, sympathetic nervous system, and vascular reactivity changes after recurrent nocturnal sustained hypoxia in humans [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2008,295(2):H778-H785
- 魏丽,周超. RASS 系统在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并原发性高血压发病机制中的作用[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(15):1513-1516
- Francisco Fábio Ferreira de Lima1, Diego R Mazzotti, Sergio Tufik, *et al.* The role inflammatory response genes in obstructive sleep apnea syndrome: a review[J]. Sleep Breath,2016,20(1):331-338
- Belaidie, Joyeux - Faure C, Ribuot SH, *et al.* Major role for hypoxia inducible factor - 1 and the endothelin system in promoting myocardial infarction and hypertension in an animal model of obstructive sleep apnea[J]. J Am Col Cardiol,2009,53(15):1309-1317
- White LH, Bradley TD, Logan AG. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift[J]. J Hum Hypertens,2015,29(6):342-350
- Kwon Y, Duprez DA, Jacobs DR, *et al.* Obstructive sleep apnea and progression of coronary artery calcium: the multiethnic study of atherosclerosis study[J]. J Am Heart Assoc,2014,3(5):e1241

- Nakashima H, Kurobe M, Minami K, *et al.* Effects of moderate - to - severe obstructive sleep apnea on the clinical manifestations of plaque vulnerability and the progression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care,2015,4(1):75-84
- Linz D, Linz B, Hohl M, *et al.* Atrial arrhythmogenesis in obstructive sleep apnea: therapeutic implications[J]. Sleep Med Rev,2016,26:87-94
- Adeseun GA, Rosas SE. The impact of obstructive sleep apnea on chronic kidney disease[J]. Curr Hypertens Rep, 2010,12(5):378-383
- 严治涛,程维平,毕云伟,等. 高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者左心室结构与收缩功能的影响因素[J]. 中华高血压杂志,2011,19(3):273-277
- 盛红宇,李南方,周克明,等. 短期持续气道内正压通气治疗对不同程度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压患者的降压疗效比较[J]. 中华全科医师,2015,14(6):442-447
- 谢世良. CPAP 对老年 OSAS 患者并发心脑血管事件的远期作用[J]. 实用预防医学,2012,19(9):1392-1394
(收稿日期:2019-12-12)
(修回日期:2019-12-26)