

载脂蛋白 B 基因单核苷酸多态性与非酒精性脂肪性肝病

姚 华, 李玉华

姚华, 新疆医科大学附属中医医院党委书记 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

李玉华, 新疆医科大学研究生处 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

姚华, 男, 1959-01-06生, 山东省曹县人, 汉族, 2001年新疆医科大学劳动卫生与环境卫生学博士, 教授, 主要从事环境疾病与基因的研究。

新疆乌鲁木齐市科学技术项目, No.Y31102

通讯作者: 姚华, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学附属中医医院. yaohua01@sina.com

电话: 0991-5840541

收稿日期: 2005-08-06 接受日期: 2005-08-25

Relationship between single nucleotide polymorphism of apolipoprotein B gene and nonalcoholic fatty liver disease

Hua Yao, Yu-Hua Li

Hua Yao, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Yu-Hua Li, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by the Science and Technology Foundation of Urumqi, No.Y31102

Correspondence to: Dr. Hua Yao, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. yaohua01@sina.com

Received: 2005-08-06 Accepted: 2005-08-25

Abstract

AIM: To investigate the relations of single nucleotide polymorphism (SNP) of the apolipoprotein B (ApoB) gene at *Msp* I, *Xba* I and *Eco*R I sites with the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: The SNP of ApoB gene at *Msp* I, *Xba* I and *Eco*R I sites was analyzed using polymerase chain reaction and oligonucleotide arrays in 299 patients with NAFLD and 278 healthy controls. Total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), ApoB and ApoA I were also detected in the blood samples from those patients and controls.

RESULTS: The frequencies of the rare allele M⁻ at *Msp* I site and X⁺ at *Xba* I sites were significantly higher in NAFLD patients than those in the controls (M⁻: 0.065 vs 0.038, *P* < 0.05; X⁺: 0.062 vs 0.031, *P* < 0.05). The rare allele at *Eco*R I site was not notably different between

the patients and controls. In the *Msp* I polymorphism, The HDL-C and LDL-C levels of patients with M⁺M⁺ genotype at *Msp* I site were markedly higher than those with M⁺M⁻ genotype (1.75±0.25 vs 1.62±0.30, *P* < 0.05; 3.00±0.62 vs 2.79±0.78, *P* < 0.05). The levels of blood lipid and apolipoprotein were not significantly different between patients with different genotypes at *Xba* I site.

CONCLUSION: The ApoB SNP at *Msp* I and *Xba* I sites is involved in the pathogenesis of NAFLD, and the variation at *Msp* I site is associated with the regulation of LDL-C and HDL-C metabolism.

Key Words: Apolipoprotein B; Single nucleotide polymorphism; Nonalcoholic fatty liver disease

Yao H, Li YH. Relationship between single nucleotide polymorphism of apolipoprotein B gene and nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(20):2446-2449

摘要

目的: 探讨载脂蛋白(ApoB)*Msp* I, *Xba* I, *Eco*R I 位点单核苷酸多态性(SNP)与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)发病的关系, 以及其对血清脂质代谢的影响。

方法: 应用聚合酶链反应和寡核苷酸芯片杂交技术, 对299例非酒精性脂肪性肝病患者和278例正常对照的ApoB *Msp* I, *Xba* I, *Eco*R I 位点的多态性进行分析, 同时检测其血清样本总胆固醇(TC), 甘油三酯(TG), 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C), 载脂蛋白A I (ApoA I)和载脂蛋白B(ApoB)含量。

结果: NAFLD组*Msp* I 和*Xba* I 位点少见等位基因频率(M⁻和X⁺)分别为0.065和0.062, 高于对照组的0.038和0.031, 差别有统计学意义(*P* < 0.05); ApoB *Eco*R I 位点少见等位基因E⁺在两组间的分布无差别。ApoB *Msp* I 位点M⁺M⁺基因型者HDL-C和 LDL-C水平明显高于M⁺M⁻者(分别为1.75±0.25 vs 1.62±0.30, *P* < 0.05; 3.00±0.62 vs 2.79±0.78, *P* < 0.05), 而*Xba* I 位点不同基因型之间的血脂、载脂蛋白水平差别无统计学意义。

结论: NAFLD的发病与ApoB *Msp* I, *Xba* I 位点多态性有关联, ApoB *Msp* I, *Xba* I 位点可能为NAFLD的易感基因。

关键词: 载脂蛋白B; 单核苷酸多态性; 非酒精性脂肪性肝病

姚华, 李玉华. 载脂蛋白B基因单核苷酸多态性与非酒精性脂肪性肝病. 世界华人消化杂志 2005;13(20):2446-2449

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2446.asp>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一类肝组织学与酒精性肝病相似, 但无过量饮酒史的临床病理综合征, 以甘油三酯(TG)升高或合并总胆固醇(TC)升高为主要特征, 其具体的发病机制尚不明了. 范建高^[1]提出NAFLD是遗传-环境-代谢相关性疾病, 可见遗传因素在NAFLD的发病中具有一定的作用. ApoB为人体重要的载脂蛋白, 为乳糜微粒、极低密度脂蛋白、中密度脂蛋白、低密度脂蛋白(LDL-C)和脂蛋白(α)的构成成分, 在脂类的转运和代谢过程中起重要的作用. 大量的研究表明, ApoB基因具有丰富的多态性, 其与脂类的代谢及血脂水平关系密切, 国内外有关ApoB基因多态性与动脉粥样硬化、冠心病和心肌梗死相关性的报道较多^[2-7], 而ApoB基因多态性是否与NAFLD有关联则少见文献报道. 我们利用寡核苷酸芯片技术, 研究ApoB *Msp* I, *Xba* I, *Eco*R I 位点单核苷酸多态性与NAFLD发病的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 2004-02/2004-07新疆维吾尔自治区中医医院门诊汉族NAFLD患者299例, 男251例, 女48例, 年龄22-69(43.7 \pm 9.6)岁. 对照组278例, 为同期在新疆维吾尔自治区中医医院门诊体检的无血缘关系的健康人. 两组年龄、性别分布一致($P>0.05$)(表1). 采用美国LOGIQ500Pro彩色超声仪进行脂肪肝的诊断, 受检者空腹, 取平卧或左侧卧位进行肝脏检查, 采用美国通用公司LOGIQ5彩色超声诊断仪, 凸阵探头, 探头频率2-5 MHz. NAFLD的诊断参照中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组的诊断标准^[8]. 生化指标采用日立7060全自动生化分析仪进行测定, 试剂由上海科华-东菱诊断用品有限公司提供, 用真空肝素抗凝管空腹肘静脉采血, 血清TG及TC的测定采用酶法; 高密度脂蛋白(HDL-C)采用聚乙二醇6 000沉淀法测定; LDL-C用聚丙烯硫酸沉淀法测定; 载脂蛋白A I (ApoA I)、载脂蛋白B(ApoB)的测定采用免疫透射比浊法. 所有生化检查质量控制体系完备, 能够保证检测结果的准确性.

ApoB *Msp* I, *Xba* I, *Eco*R I 引物由上海生工生物工程公司提供. ApoB *Msp* I, *Xba* I, *Eco*R I 基因多态性检测试剂盒和基因芯片识读仪由上海百傲科技有限公司提供.

1.2 方法 晨空腹肘静脉采血1 mL, 用EDTA-Na₂真空抗凝管收集, 上下颠倒, 使充分混匀. 待测全血-20℃保存. 用泡沫箱加干冰密封运输. 抽提外周血白细胞中的DNA(抽提方法由上海百傲科技有限公司提供), 4℃保存备用. 参考文献设计引物^[9,10], ApoB *Msp* I 的引物序列: 5'TCTCGGGAATATTTCAGGAACTATTG 3'和5'CTAAGGATCCTACAATGTCAAGGT 3'; ApoB *Xba* I 的引物序列: 5'GGAGACTATTTCAG AAGCTAA 3'和5'TCAGTCAGAAGTCCGAGAAG 3'; ApoB *Eco*R I 的引物序列: 5'CTGAGAGAAGTGTCTTCGAAG 3'和5'CACTAATGTGAAGGAAAGCTC 3'. PCR反应体系总体积为30 μ L, 试剂均由上海百傲科技有限公司提供. PCR反应周期: 94℃预变性5 min, 然后按94℃变性25 s, 56℃退火25 s, 72℃延伸25 s, 做40个循环, 最后72℃延伸5 min. 扩增产物98℃热变性5 min后迅速放入冰盒, -20℃放置. 取出基因芯片, 做好样品编号, 进行杂交、显色(杂交显色程序由上海百傲科技有限公司提供). 最后通过基因芯片识读仪进行基因型的分析. 随机抽取样本20例, PCR扩增, 基因测序以确定其基因型, 再与基因芯片方法检测结果进行比较, 以保证结果的可靠性.

统计学处理 采用SPSS 11.0软件包进行数据处理和统计分析. 计量资料的比较采用 t 检验, 计数资料的比较采用 χ^2 检验.

2 结果

2.1 血脂的比较 与对照组相比, NAFLD组的体重指数(BMI), TG, TC, LDL-C和ApoB均明显增高(表1).

2.2 基因型分布 对照组ApoB *Msp* I, *Xba* I 和*Eco*R I 位点基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡定律(χ^2 分别为0.428, 0.277和2.729, $P>0.05$), 说明取样具有群体代表性. 各位点均为野生纯合子基因型占绝大多数, 未发现M⁺M⁺基因型. NAFLD组*Msp* I 和*Xba* I 位点少见等位基因频率(M⁺和X⁺)分别为0.065和0.062, 高于对照组的0.038和0.031, 差别有统计学意义(表2). ApoB *Eco*R I 位点少见等位基因E⁺在两组间的分布无差别.

表1 NAFLD组与对照组一般情况及血脂的比较

	NAFLD组 ($n = 299$)	对照组 ($n = 278$)	t
性别(男/女)	276/48	263/41	
年龄(岁)	43.66 \pm 9.56	42.56 \pm 9.39	1.46
BMI (kg/m ²)	26.97 \pm 2.51 ^a	24.40 \pm 2.40	13.05
TG (mmol/L)	2.58 \pm 1.36 ^a	1.65 \pm 0.91	9.91
TC (mmol/L)	5.43 \pm 1.02 ^a	4.96 \pm 0.93	6.03
HDL-C (mmol/L)	1.64 \pm 0.30	1.64 \pm 0.29	0.06
LDL-C (mmol/L)	2.98 \pm 0.82 ^a	2.64 \pm 0.70	5.49
ApoA I (g/L)	1.52 \pm 0.26	1.49 \pm 0.26	1.47
ApoB (g/L)	1.06 \pm 0.24 ^a	0.90 \pm 0.22	8.51

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

表2 NAFLD组ApoB *Msp* I, *Xba* I, *Eco*R I 位点基因型及等位基因频率(n, %)

分组	n	<i>Msp</i> I		M ⁺ 等位基 因频率	<i>Xba</i> I			X ⁺ 等位基 因频率	<i>Eco</i> R I			E ⁺ 等位基 因频率
		M ⁺ M ⁺	M ⁺ M ⁻		X ⁻ X ⁻	X ⁻ X ⁺	X ⁺ X ⁺		E ⁺ E ⁺	E ⁺ E ⁻	E ⁻ E ⁻	
NAFLD	299	260(87.0)	39(13.0)	0.065 ^a	264(88.3)	33(11.0)	2(0.7)	0.062 ^c	280(93.6)	18(6.0)	1(0.3)	0.033
对照组	278	257(92.4)	21(7.6)	0.038	261(93.9)	17(6.1)	0(0)	0.031	263(94.6)	14(5.0)	1(0.4)	0.029

$\chi^2 = 4.404$, ^a $P < 0.05$ vs 对照组; $\chi^2 = 6.327$, ^c $P < 0.05$ vs 对照组.

2.3 不同基因型的血脂水平 ApoB *Msp* I 位点M⁺M⁻基因型者HDL-C和LDL-C水平明显高于M⁺M⁺者. *Xba* I 位点不同基因型之间的血脂、载脂蛋白水平差别无统计学意义(表3).

表3 ApoB *Msp* I 和*Xba* I 位点不同基因型血脂水平的比较(mean ± SD)

指标	ApoB <i>Msp</i> I		ApoB <i>Xba</i> I	
	M ⁺ M ⁻ (n = 60)	M ⁺ M ⁺ (n = 517)	X ⁻ X ⁻ /X ⁻ X ⁺ (n = 52)	X ⁻ X ⁻ (n = 525)
性别(男/女)	50/10	459/58	46/6	466/59
年龄(岁)	43.56 ± 10.17	43.04 ± 9.81	42.05 ± 9.49	43.16 ± 9.91
BMI (kg/m ²)	25.61 ± 2.89	25.79 ± 2.71	25.92 ± 2.53	25.73 ± 2.78
TG (mmol/L)	2.17 ± 1.25	2.29 ± 1.62	2.16 ± 1.28	2.31 ± 1.66
TC (mmol/L)	5.24 ± 0.84	5.19 ± 0.98	5.04 ± 0.92	5.21 ± 1.01
HDL-C (mmol/L)	1.75 ± 0.25 ^a	1.62 ± 0.30	1.63 ± 0.30	1.64 ± 0.30
LDL-C (mmol/L)	3.00 ± 0.62 ^a	2.79 ± 0.78	2.82 ± 0.92	2.81 ± 0.76
ApoA I (g/L)	1.54 ± 0.26	1.49 ± 0.26	1.46 ± 0.20	1.50 ± 0.26
ApoB (g/L)	1.01 ± 0.22	0.98 ± 0.24	0.95 ± 0.20	0.99 ± 0.24

^a $P < 0.05$ vs M⁺M⁺基因型.

随机抽取20例样本作基因测序, 测序结果与基因芯片检测结果完全吻合. 证明采用寡核苷酸芯片的检测结果真实可信.

3 讨论

SNP是指基因组DNA上特定的核苷酸位置上存在2种不同碱基, 是由单个核苷酸变异而导致的DNA序列多态性, 是人类第三代遗传标记^[11], 对解释个体的表型差异、不同群体和个体对疾病, 特别是对复杂疾病的易感性以及对各种药物的耐受性和对环境因子的反应具有重要的价值. 是目前人类基因组计划的内容和目标之一^[12,13]. ApoB基因位于人类第2号染色体短臂的23-24区, 全长34 kb, 含有28个内含子与29个外显子, 其基因结构具有丰富的多态性, ApoB *Msp* I、*Xba* I、*Eco*R I 位点的DNA片段分别位于26和29外显子, 接近于与LDL受体结合区. 本资料显示NAFLD组与对照组相比, BMI, TG, TC, LDL-C和ApoB均显著升高, 可见NAFLD患者存在严重的脂质代谢紊乱, 进一步研究发现ApoB *Msp* I 位点M⁺M⁻少见等位基因在NAFLD组的分布显著高于对照组, 说明ApoB *Msp* I 位点多态性与NAFLD的发病有关联. ApoB *Msp* I 位点多态性是由于发生了G→A的碱基置换, 使3 611GGG→GAG, 从而引起*Msp* I 酶切位点的消失, 并

使原先编码的精氨酸(Arg)为谷氨酸所取^[14]. ApoB *Msp* I 位点M⁺少见等位基因的分布具有种族差异, 欧洲人M⁺的频率波动在0.07-0.12之间, 本研究M⁺的频率为0.038, 与徐琼 *et al*^[15]报道的0.02接近. 分析ApoB *Msp* I 不同基因型对血脂水平的影响时, 我们发现M⁺M⁻基因型与HDL-C和LDL-C水平的增高有关, 与以往的研究结论^[16,17]不一致, ApoB-100是介导LDL-C与相应受体结合必不可少的配体, ApoB *Msp* I 多态性可能通过影响ApoB蛋白的三级结构, 减弱LDL-C与其受体的结合, 影响LDL-C的分解代谢率, 导致体内LDL-C水平的升高. HDL-C由肝脏合成, 主要参与胆固醇的逆向转运, 大量研究证实HDL-C是心脑血管疾病的保护因子, 而HDL-C水平与NAFLD的相关性尚无文献报道, 又由于ApoB并非HDL-C的载脂蛋白, 因此, ApoB *Msp* I 多态性、HDL-C及NAFLD三者之间的具体关系有待于进一步的研究. ApoB基因2 488位密码子第三个碱基G→T的突变, 产生一个*Xba* I 内切酶识别位点, 即X⁺等位基因, 该突变不引起氨基酸序列的变化. 本研究中汉族健康人中X⁺等位基因频率为0.031, 与王绿娅 *et al*^[18]报道的0.026接近, 显著低于文献报道的白种人(0.42-0.48)^[19-21], 说明等位基因频率分布在不同人种中差异较大. 我们通过病例对照研究发现ApoB *Xba* I 酶切位点等位基因频率在NAFLD组与对照组间的分布差别有统计学意义, 提示ApoB *Xba* I 酶切位点在脂肪肝的发生中起一定的遗传作用, 少见等位基因X⁺可能参与了NAFLD的发病. 近年许多研究表明ApoB *Xba* I 位点多态性与血清脂质水平密切相关, Renges *et al*^[22]发现X⁺等位基因与较低水平的HDL-C有关. Han *et al*^[23]报道X⁺等位基因与TC、LDL-C、ApoB的升高相关. 在中国人群中, 叶平 *et al*^[24]发现*Xba* I 与HDL-C下降有关. 然而本研究中ApoB *Xba* I 位点多态性对血脂和载脂蛋白水平无明显影响, 可能是X⁺等位基因在中国人中很低, 较难充分观察环境因素、生活方式与它相互作用的影响, 研究X⁺等位基因对血脂水平的独立作用难以获得显著的阳性结果, 由必要进一步加大受试者的数量, 进行系统的血脂水平分期测定, 以求减少等位基因分布不平衡和血脂测定的随机误差造成的影响. ApoB *Eco*R I 酶切位点位于ApoB基因第29外显子, 由于4 154位密码子的第1个碱基G→A的突变, 使原有的*Eco*R I 酶切

位点消失,产生E⁻等位基因,在人群中以E⁺等位基因占绝大多数^[25].关于E⁻等位基因对血浆脂质和载脂蛋白水平是否有影响,研究结论不一致^[26,27].本研究中ApoB^{EcoR}I少见E⁻等位基因在NAFLD组与对照组的分布无差别,可能其并非NAFLD的易感基因.NAFLD由多种病因引起,遗传机制复杂,参与的基因很多,其中每一个基因只是众多微效基因中的一个,研究某一个基因多态性与NAFLD的关系时,往往会因为样本量不足、样本的选择、基因突变频率过低以及环境因素等原因掩盖它们之间真正的联系,因此有必要进行相关基因的联合分析.

4 参考文献

- 范建高. 重视非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究. 国外医学·消化系疾病分册 2003; 23: 323-326
- Buraczynska M, Dzida G, Puzniak A, Sobstyl J, Hanzlik J. Restriction fragment length polymorphisms in the apolipoprotein B gene in survivors of myocardial infarction. *Med Sci Monit* 2000; 6: 882-886
- Chiodini BD, Barlera S, Franzosi MG, Beceiro VL, Intronati M, Tognoni G. APO B gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2003; 167: 355-366
- Puri RD, Tewari S, Sinha N, Ramesh V, Khan F, Singh VP, Agrawal S. Polymorphisms in the apolipoprotein B-100 gene: association with plasma lipid concentration and coronary artery disease. *Indian Heart J* 2003; 55: 60-64
- 叶平, 王士雯, 陈保生. 载脂蛋白B基因多态性与冠心病关系的研究. 中华心血管病杂志 1994; 22: 119-121
- 臧彬, 李海宁, 郭津津, 吴可光. 载脂蛋白B基因多态性与心肌梗死的关系. 中国实用内科杂志 2001; 21: 723-724
- 鄢盛恺, 李秀玲, 薛红, 宋耀虹, 杨树德, 陈保生. 汉族人载脂蛋白B基因EcoR I Msp I多态性与冠心病的关系研究. 中华检验医学杂志 2003; 26: 148-152
- 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊断标准. 中华肝脏病杂志 2003; 11: 71
- Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR, Vega GL, Grundy SM, McCarthy BJ. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 587-591
- Boerwinkle E, Lee SS, Butler R, Schumaker VN, Chan L. Rapid typing of apolipoprotein B DNA polymorphisms by DNA amplification. Association between Ag epitopes of human apolipoprotein B-100, a signal peptide insertion/deletion polymorphism, and a 3'flanking DNA variable number of tandem repeats polymorphism of the apolipoprotein B gene. *Atherosclerosis* 1990; 81: 225-232
- 张思仲. 人类基因组的单核苷酸多态性及其医学应用. 中华医学遗传学杂志 1999; 16: 119-122
- Tusie Luna MT. The human genetic variability map, single nucleotide polymorphisms (SNP's) and some of their applications to medicine. *Rev Invest Clin* 2001; 53: 308-310
- Zhao LP, Aragaki C, Hsu L, Quiaoit F. Mapping of complex traits by single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 225-240
- Saha N, Tong MC, Tay JS, Jeyaseelan K, Humphries SE. DNA polymorphisms of the apolipoprotein B gene in Chinese coronary artery disease patients. *Clin Genet* 1992; 42: 164-170
- 徐琼, 周新. 载脂蛋白B基因Msp I多态性分析及其临床应用. 临床检验杂志 1998; 16: 199-202
- Wick U, Witt E, Engel W. Restriction fragment length polymorphisms at the apoprotein genes AI, CIII and B-100 and in the 5' flanking region of the insulin gene as possible markers of coronary heart disease. *Clin Genet* 1995; 47: 184-190
- 赵若智, 刘锡民, 蔡转, 阮旭中, 杨明山, 沈斌章, 刘春杰. 动脉粥样硬化性脑梗塞患者载脂蛋白B基因的Msp I限制性片段长度多态性研究. 中华医学遗传学杂志 1997; 14: 227-230
- 王绿娅, 顾云, 吴桂贤, 王薇, 刘军, 潘晓冬, 吴兆苏. 载脂蛋白B基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死的关系. 中华医学杂志 1999; 79: 603-606
- Turner PR, Talmud PJ, Visvikis S, Ehnholm C, Tiret L. DNA polymorphisms of the apoprotein B gene are associated with altered plasma lipoprotein concentrations but not with perceived risk of cardiovascular disease: European Atherosclerosis Research Study. *Atherosclerosis* 1995; 116: 221-234
- Vilella E, Balanya J, Masana L, Marsal S, La Ville AE, Turner PR. Low density lipoprotein ligand-receptor interactions in normal healthy individuals characterized by their Xba I apolipoprotein B DNA polymorphism. *Atherosclerosis* 1992; 93: 145-153
- Aalto-Setälä K, Tikkanen MJ, Taskinen MR, Nieminen M, Ho-Imberg P, Kontula K. Xba I and c/g polymorphisms of the apolipoprotein B gene locus are associated with serum cholesterol and LDL-cholesterol levels in Finland. *Atherosclerosis* 1988; 74: 47-54
- Renges HH, Wile DB, McKeigue PM, Marmot MG, Humphries SE. Apolipoprotein B gene polymorphisms are associated with lipid levels in men of South Asian descent. *Atherosclerosis* 1991; 91: 267-275
- Han T, Jiang Z, Suo G, Zhang S. Apolipoprotein B-100 gene Xba I polymorphism and cholesterol gallstone disease. *Clin Genet* 2000; 57: 304-308
- 叶平, 陈保生, 王士雯. 应用聚合酶链反应研究载脂蛋白B基因多态性及其临床意义. 中华医学检验杂志 1994; 17: 7-11
- Choong ML, Sethi SK, Koay ES. Effects of intragenic variability at 3 polymorphic sites of the apolipoprotein B gene on serum lipids and lipoproteins in a multiethnic Asian population. *Hum Biol* 1999; 71: 381-397
- Chatterjee R, Haines GA, Perera DM, Goldstone A, Morris ID. Testicular and sperm DNA damage after treatment with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia. *Hum Reprod* 2000; 15: 762-766
- Moller P, Wallin H, Dybdahl M, Frentz G, Nexø BA. Psoriasis patients with basal cell carcinoma have more repair-mediated DNA strand-breaks after UVC damage in lymphocytes than psoriasis patients without basal cell carcinoma. *Cancer Lett* 2000; 151: 187-192

电编 张敏 编辑 张海宁