

# 载脂蛋白基因多态性在冠心病中的研究进展

张燕<sup>1</sup> 曾甜<sup>2</sup> 徐健<sup>2</sup> 刘丽<sup>1,2</sup>

(1. 川北医学院, 四川 南充 637000; 2. 宜宾市第二人民医院心内科, 四川 宜宾 644000)

**【摘要】**载脂蛋白是一类能与血浆脂质结合、运输血脂到机体各组织进行代谢及利用的蛋白质。国内外研究发现载脂蛋白基因发生突变, 形成不同等位基因型及不同表型的载脂蛋白, 从而导致脂质代谢紊乱及心脑血管疾病的发生。众所周知, 高脂血症是冠心病的独立危险因素之一, 现就目前报道及研究的载脂蛋白基因多态性与冠心病的研究进展进行综述。

**【关键词】**载脂蛋白; 基因多态性; 冠心病

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.028

## Apolipoprotein Gene Polymorphism in Coronary Heart Disease

ZHANG Yan<sup>1</sup>, ZENG Tian<sup>2</sup>, XU Jian<sup>2</sup>, LIU Li<sup>1,2</sup>

(1. North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, The Second People's Hospital of Yibin City, Yibin 644000, Sichuan, China)

**【Abstract】**Apolipoprotein is a type of protein that binds to plasma lipids and transports blood lipids to various tissues of the body for metabolism and utilization. Studies at home and abroad have found mutations in the apolipoprotein gene to form apolipoproteins with different alleles and different phenotypes, leading to disorders of lipid metabolism and cardiovascular and cerebrovascular diseases. It is well known that hyperlipidemia is one of the independent risk factors for coronary heart disease. This article reviews the current research and research on apolipoprotein gene polymorphism and coronary heart disease research progress.

**【Key words】**Apolipoprotein; Gene polymorphism; Coronary heart disease

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是一种常见的心脏病, 是多种遗传和环境因素相互作用所致的复杂多基因病, 血脂异常是其重要的独立危险因素, 血脂异常通过损伤血管内皮细胞、炎症反应等方式, 从而启动及加速动脉粥样硬化的形成和已形成斑块易损性的表达/活性。流行病学调查显示<sup>[1]</sup>中国血脂异常患病率较高且增长速度较快, 成人高胆固醇(TC)血症患病率为9.01%, TC边缘性升高为22.54%, 高三酰甘油(TG)血症为27.02%, 低高密度脂蛋白血症为14.36%, 高低密度脂蛋白血症为10.23%。中国血脂异常患病率高且存在地域、民族和性别差异, 影响血脂代谢重要的遗传因素是载脂蛋白基因, 载脂蛋白是构成血浆脂蛋白的重要组分, 参与脂质代谢的各个环节, 如脂质运输、调节酶活性和作为脂蛋白受体的配体等, 载脂蛋白基因突变影响上述各个环节致脂质代谢紊乱, 从而导致冠心病的发生发展。因此, 本文

就载脂蛋白基因与冠心病的研究做一综述, 从而为临床更好的防治冠心病提供相关的资料。

### 1 ApoB 与 A1 基因多态性

ApoB 基因位于 2 号染色体 p23, 含有 29 个外显子和 28 个内含子。ApoB 可引起 TG、TC 和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低, 导致脂代谢紊乱, 在冠心病的发生发展中发挥重要作用。美国学者发现载脂蛋白检测对预测冠心病死亡风险有重要意义, 与常规脂质和其他心血管危险因素(高血压、糖尿病等)无关, 还发现 apoB 检测对冠心病死亡的预测能力优于任何常规临床脂质的检测<sup>[2]</sup>。ApoA1 基因位于染色体 11q23 ~ q24, 是 HDL 的主要蛋白质成分, 占 HDL 中蛋白质总量的 65% ~ 70%, 是重要的结构及功能蛋白, 在促进 HDL 成熟和 TC 逆向转运中起着十分重要的作用<sup>[3]</sup>。当 apoA1 基因发生突变时可引起家族性低脂蛋白血

症,表现为 HDL-C 水平显著降低及早发性冠心病<sup>[4]</sup>。

ApoB 转运所有潜在的致动脉粥样硬化极低密度脂蛋白(VLDL)、中密度脂蛋白(IDL)和 LDL 颗粒,而 apoA1 转运和作为 HDL 颗粒中的主要抗动脉粥样硬化蛋白。多项研究发现 apoB/apoA1 比值是心血管疾病的一个新型危险标志物和降脂治疗目标的新靶点,apoB/apoA1 比值在预测心血管疾病方面更优于常规脂质谱(如 TC、TG 和 LDL)测定。ApoB/apoA1 比值能简单、准确反映心血管疾病风险,apoB/apoA1 比值越低,风险越低<sup>[5-6]</sup>。

## 2 载脂蛋白基因簇(apoA1/C3/A4/A5)

### 2.1 ApoC3 基因多态性

ApoC3 基因位于染色体 11q23 上的 apoA1/C3/A4/A5 基因簇中,含有 4 个外显子和 3 个内含子。ApoC3 是富含 TG 脂蛋白颗粒的必需成分,分布于乳糜微粒(CM)和 VLDL。动物研究表明<sup>[7]</sup>由于 VLDL 颗粒的清除延迟,apoC3 上调可以诱导高 TG 血症,而下调可以改善高 TG 血症。ApoC3 通过升高 TG、CM、VLDL 及增强单核细胞与内皮细胞的黏附等导致动脉粥样硬化的发生发展<sup>[8-9]</sup>。目前研究最多的 apoC3 基因多态性位点为 T-455C、C-482T 和 SstI 三个多态性位点,SstI 多态性是 apoC3 基因 3' 端非编码区碱基 G 置换碱基 C 所致,区分为两个等位基因:S1 和 S2。研究<sup>[10]</sup>发现与携带 S1S1 基因相比,S2 等位基因的携带者发生高 TG 血症是其 3.2 倍,且具有较高的心血管患病风险。ApoC3 基因多态性位点 SstI 和 T-455C 与冠心病风险增加有关,而 C-482-T 多态性与冠心病的发生无明显相关性<sup>[8]</sup>。虽然 apoC3 启动子变异对 TG 和 apoC3 水平具有关键影响,但这种效应并未显著提高中国汉族人群的冠心病风险。也就是说,apoC3 T-455C 和 C-482T SNPs 不是华东地区汉族人群冠心病的主要危险因素<sup>[11]</sup>。因此,apoC3 基因多态性是否与冠心病发病风险增加相关仍需大量临床研究证实。

### 2.2 ApoA4 基因多态性

与含有三个内含子的 apoA1 和 apoC3 基因不同,apoA4 基因含有两个。ApoA4 作为 HDL 和富含 TG 脂蛋白颗粒的组分,在脂质吸收、转运和代谢中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。单独分析其多态性报道较少。

### 2.3 ApoA5 基因多态性

ApoA5 基因位于 11 号染色体长臂 q23、apoA4 基因下游约 30 kb 处,含有 4 个外显子和 3 个内含子。ApoA5 在肝脏中合成,主要分布于 VLDL、HDL 和 CM 中。ApoA5 与富含 TG 的脂蛋白结合并增强 TG 水解和残余脂蛋白清除,其功能丧失与高 TG 血症相关<sup>[13]</sup>。目前已知该基因存在 23 个单核苷酸多态性

(single nucleotide polymorphism, SNP)位点,研究较多的几个多态性位点包括-1131T > C、c.553G > T、-12238T > C 等位点<sup>[14]</sup>。研究<sup>[15]</sup>发现 apoA5 基因的 c.553G > T 多态性对新疆汉族人群血清 TG 和 TC 水平有影响,并发现 c.553G > T 多态性与冠心病的发生有关,而 T 等位基因可能是冠心病的危险因素。最新的 meta 分析<sup>[16-17]</sup>表明 apoA5 -1131T/C 多态性与中国人群冠心病风险之间存在显著相关性,且根据地理位置和对照来源进行分层分析显示中国南方人群的风险增加更明显。Yuan 等<sup>[18]</sup>发现 apoA5 基因-12238T/C 多态性对新疆维吾尔族人群血清 TG 水平、冠心病的发生有影响,携带 T 等位基因血脂水平及冠心病风险均增加,而 CC 基因型可能是冠心病的一个保护因素。

有分析表明<sup>[19]</sup>,在模拟多 SNP 基因型-表型关系时忽略 SNP 基因型效应之间相互作用的贡献,可能导致低估遗传变异对定量心血管疾病风险因子性状变异的贡献。ApoA1/C3/A4/A5 基因簇中存在多个 SNP,目前对其 SNP 基因型-表型、基因型之间的效应的研究报道极少,需要更多相关的研究研究其对冠心病的影响。

## 3 ApoA II 基因多态性

ApoA II 基因位于 1 号染色体,含有 4 个外显子和 3 个内含子,有关 apoA II 基因多态性与冠心病关系的研究报道很少。

## 4 ApoE 基因多态性

ApoE 基因位于 19 号染色体,含有 4 个外显子和 3 个内含子。ApoE 是一种含精氨酸的碱性蛋白,主要存在于 CM、VLDL 和 IDL 中,具有调节 TC 和脂蛋白代谢的功能<sup>[20]</sup>。ApoE 异构体由 3 个等位基因 E2、E3 和 E4 编码,共有 6 种基因型,其中 apoE3/E3 占绝大多数为 76.1%,其次为 apoE2/E3、apoE4/E3、apoE2/E4,分别占 8.4%、12.0%、2.8%,两个纯合子最少,apoE2/E2 占 0.2%,apoE4/E4 未检出<sup>[21]</sup>。许多评估 apoE 对血脂作用的研究<sup>[22]</sup>表明具有缺陷受体结合能力的 E2 等位基因携带者具有较低的 TC 和较高的 TG 水平,而 E4 等位基因的携带者具有较高的 TC 和 LDL 水平。此外有研究<sup>[23]</sup>发现 apoE 还通过巨噬细胞 TC 外流、血小板聚集、等位基因特异性抗氧化和免疫活动等对冠心病的发生发展中发挥作用。ApoE 基因多态性与冠心病的关系,目前各研究组所得结论并不一致。文献报道<sup>[24]</sup>apoE4 携带者患冠心病的风险达 40%,并且他汀类药物对 apoE4 携带者疗效往往不佳或无疗效,而对 apoE2 携带者的降脂作用最强,冠心病患者中 apoE3/4 和 apoE4/4 基因型频率显著高于健康对照

组。Bennet 等<sup>[25]</sup>发现 apoE 基因型与 LDL 水平和冠心病风险之间存在近似线性关系,与具有 apoE3/3 基因型的个体相比,apoE2 携带者患冠心病的风险降低 20%,而 apoE4 携带者的风险略高。有研究<sup>[26-27]</sup>发现 apoE3/4 和 apoE4/4 基因型携带者冠心病风险显著高于 apoE3/3 基因型携带者,但无证据发现 apoE2/3、apoE2/4 和 apoE2/2 的变异基因型与冠心病风险之间存在差异。然而在 apoE 基因多态性与非洲加勒比人血脂和冠状动脉疾病关系<sup>[28]</sup>的研究中表明,apoE 基因多态性与冠心病的发生发展无明显相关性,这些研究结果不一致可能与种族地域差异有关。

## 5 ApoF 基因

Northern 印迹分析表明,对于所检查的组织中仅在肝脏中检测到载脂蛋白 F mRNA。使用人/啮齿动物细胞杂交作图板将该基因定位于人染色体 12 号。ApoF 是在人血浆的 HDL 和部分 LDL 中发现的唾液酸糖蛋白,apoF 过表达加速循环清除 TC,促进 HDL 颗粒增加巨噬细胞接受 TC 的能力,从而发挥心血管保护作用<sup>[29]</sup>。

## 6 ApoH 基因多态性

ApoH 基因位于染色体 17q<sup>23</sup> ~ 17q 末端,含有 8 个外显子。目前已发现有 4 种等位基因,以常染色体共显性方式遗传,其中有 3 个常见等位基因即 apoH \* 1、apoH \* 2、apoH \* 3,拷贝出 6 种表型即 3 种纯合型(H1/1、H2/2、H3/3)和 3 种杂合型(H1/2、H1/3、H2/3),而黑人群体尚有独立的第四个等位基因 apoH \* 4。ApoH 与 apoA、apoB 等载脂蛋白不同,在血浆中大部分呈游离状态,对血清富含 TG 的组分有高度亲和力。ApoH 通过影响脂质代谢,参与凝血机制促进血栓形成、参与动脉粥样硬化途径等<sup>[30]</sup>在冠心病的发生发展中发挥作用。

## 7 ApoL-I 基因多态性

ApoL-I 基因位于 22 号染色体长臂 22q12.1 ~ 13.1,全长约 1.8 kb,对 HDL 具有高度亲和性,其外显子 7 Ile244Met 位点是 apoL-I 基因常见的多态位点。研究<sup>[31]</sup>未发现 apoL-I 基因 Ile244Met 多态性对正常人群血脂及载脂蛋白水平存在影响,但冠心病组 Ile/Ile 基因型携带者血清 TG 水平显著高于 Met 等位基因携带者。

## 8 ApoJ 基因

ApoJ 基因位于染色体 8p21 ~ p12,已被确定参与动脉粥样硬化的各个阶段。有研究报道<sup>[32]</sup>apoJ 的 SNP 性与中国人群冠心病的危险因素有关。与 D/D 基因型的受试者相比,具有 I/I 基因型的受试者显示出更高的冠心病风险及与冠心病相关的 HDL-C 和

LDL-C 的异常水平。

## 9 ApoM 基因

ApoM 基因位于 11 号染色体,是一种新型脂蛋白,属于脂质运载蛋白家族的血浆蛋白,主要与 HDL-C 相关。研究<sup>[33-34]</sup>表明,apoM 对于高密度脂蛋白前体的形成和增加巨噬中 TC 的流出很重要,对高 TC 血症的动脉粥样硬化病变具有保护作用。ApoM 基因启动子近端区域确认了四个常见的多态性位点即 T-1628G、C-1065A、T-855C 和 T-778C,此外还发现了新的缺失突变 C-724del。Zheng 等<sup>[35]</sup>证明了 T-1628G、T-855C 和 C-724del 多态性增加了对冠心病的易感性,但 T-778C 和 C-1065A 与冠心病无显著相关性。通过应用荧光素酶测定 apoM 表达的所有基因多态性发现冠心病的发生发展与基因多态性下调 apoM 表达影响 HDL 和 TC 代谢是有关的,尽管潜在的机制需要进一步研究。

## 10 Apo(a) 基因多态性

载脂蛋白(a) [Lp(a)] 基因位于 6 号染色体 q26 ~ 27,全长 135 kb。Lp(a)是由肝脏合成的 LDL 样颗粒,与血浆纤溶酶原的结构具有高度同源性,可导致动脉粥样硬化、血栓形成<sup>[36]</sup>。人类基因数据表明<sup>[33]</sup>,较小的 Lp(a)和增加的 Lp(a)浓度是冠心病的独立危险因素。降低 Lp(a)的浓度可以有效地降低具有较小 Lp(a)同种型患者冠心病的风险。Lp(a)基因具有高度多态性,其多态性位点包括 Kringle 4 亚型 2 (KIV-2)重复多态性,五核苷酸重复序列 n 多态性和多个的 SNP。研究<sup>[37]</sup>发现 KIV-2 重复多态性与冠心病显著相关,KIV-2 重复序列减少是冠心病的危险因素。五核苷酸重复序列 n 的增加和减少都可能与冠心病风险相关。

他汀类药物是临床使用最为广泛的降脂药,已成为防治冠心病的一线用药,有文献报道<sup>[21]</sup>他汀类药物降脂效果及服用他汀类药物后出现的不良反应均存在很大的个体差异,这是因为与载脂蛋白基因多态性相关,这一发现将为冠心病降脂治疗提供新的方向。载脂蛋白基因具有遗传多态性,与脂质代谢的研究有助于提供有效的降脂治疗,与冠心病的研究有助于阐明疾病的发病机制,随着分子生物学研究的不断深入,载脂蛋白基因多态性与冠心病相关性的研究将取得新的进展,对临床治疗和预防会起到重要指导作用。

## 参考文献

- [1] 戴璟,闵杰青,杨云娟. 中国九省市成年人血脂异常流行特点研究[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(2):114-118.
- [2] Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corra A, et al. Concentration of apolipoprotein

- tein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality; findings from a multi-ethnic US population[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(6):710-717.
- [3] Li Y, Yin R, Zhou Y, et al. Associations of the apolipoprotein A-I gene polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Hei Yi Zhuang and Han populations[J]. *Int J Mol Med*, 2008, 21(6):753-764.
- [4] 黄冲, 唐朝克. 影响高密度脂蛋白胆固醇水平的相关基因研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2017, 45(3):299-302.
- [5] Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio; a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy—a review of the evidence[J]. *Intern Med*, 2006, 259(5):493-519.
- [6] Andrikoula M, McDowell IF. The contribution of ApoB and ApoA1 measurements to cardiovascular risk assessment[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(4):271-278.
- [7] Rasheed H, Phipps-Green AJ, Topless R, et al. Replication of association of the apolipoprotein A1-C3-A4 gene cluster with the risk of gout[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(8):1421-1430.
- [8] Li Y, Li C, Gao J. Apolipoprotein C3 gene variants and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis[J]. *Meta Gene*, 2016, 9:104-109.
- [9] Cui F, Li K, Li Y, et al. Apolipoprotein C3 genetic polymorphisms are associated with lipids and coronary artery disease in a Chinese population[J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13:170.
- [10] Chhabra S, Narang R, Krishnan LR, et al. Apolipoprotein C3 SstI polymorphism and triglyceride levels in Asian Indians[J]. *BMC Genet*, 2002, 3:9.
- [11] Yu J, Huang J, Liang Y, et al. Lack of association between apolipoprotein C3 gene polymorphisms and risk of coronary heart disease in a Han population in East China[J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10:200.
- [12] Stan S, Delvin E, Lambert M, et al. Apo A-IV: an update on regulation and physiologic functions[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1631(2):177-187.
- [13] Forte TM, Ryan RO. Apolipoprotein A5: extracellular and intracellular roles in triglyceride metabolism[J]. *Curr Drug Targets*, 2015, 16(12):1274-1280.
- [14] 田卫东, 庞广杰, 李俊, 等. 载脂蛋白基因多态性与冠心病易感性的研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(3):372-374.
- [15] Yuan S, Ma YT, Xie X, et al. Association between apolipoprotein A5 gene polymorphism and coronary heart disease in the Han population from Xinjiang[J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2011, 32(1):51-54.
- [16] Zhang J, Wan DG, Song HL, et al. APOA5 -1131T/C polymorphism and coronary artery disease susceptibility in Chinese population: an updated meta-analysis and review[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4):12330-12339.
- [17] Yang G, Lei MM, Yu CL, et al. Apolipoprotein A5 and apolipoprotein C3 single nucleotide polymorphisms are correlated with an increased risk of coronary heart disease: a case-control and meta-analysis study[J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14:113.
- [18] Yuan S, Ma YT, Xie X, et al. Association of apolipoprotein A5 gene polymorphism with coronary heart disease in Uygur population of Xinjiang[J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2011, 28(1):73-77.
- [19] Hamon SC, Kardina SL, Boerwinkle E, et al. Evidence for consistent intragenic and intergenic interactions between SNP effects in the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster[J]. *Hum Hered*, 2006, 61(2):87-96.
- [20] 侯彦宏, 裴波, 沈晓旭. 载脂蛋白 E 基因敲除小鼠在动脉粥样硬化研究中的应用[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(6):679-683.
- [21] 李歆, 徐韞健, 罗娥. 华南地区汉族人群 SLC01B1 和 apoE 基因多态性分析[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(6):773-775.
- [22] Chaudhary R, Likidililid A, Peerapatdit T, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism; effects on plasma lipids and risk of type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11:36.
- [23] Shewan LG, Coats AJS. Ethics in the authorship and publishing of scientific articles[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 144(1):1-2.
- [24] 郑文武, 李正业, 李翔, 等. 阿托伐他汀对不同 ApoE 基因型冠心病患者血脂调控影响的临床研究[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(18):2671-2673.
- [25] Bennet AM, di Angelantonio E, Wensley F, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk[J]. *JAMA*, 2007, 298(11):1300-1311.
- [26] Zhang MD, Gu W, Qiao SB, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk for coronary heart disease in the Chinese population: a meta-analysis of 61 studies including 6 634 cases and 6 393 controls[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e95463.
- [27] Xu M, Zhao J, Zhang Y, et al. Apolipoprotein E gene variants and risk of coronary heart disease: a meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:3912175.
- [28] Larifla L, Armand C, Bangou J, et al. Association of APOE gene polymorphism with lipid profile and coronary artery disease in Afro-Caribbeans[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0181620.
- [29] Lagor WR, Fields DW, Khetarpal SA, et al. The effects of apolipoprotein F deficiency on high density lipoprotein cholesterol metabolism in mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e31616.
- [30] Leduc MS, Shimmin LC, Klos KL, et al. Comprehensive evaluation of apolipoprotein H gene (APOH) variation identifies novel associations with measures of lipid metabolism in GENOA[J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(12):2648-2656.
- [31] 李琴. 冠心病患者载脂蛋白 L-I 基因 Ile244Met 位点多态性的研究[C]. 2016:38-38.
- [32] Pan JP, Wei SL, Chiang SC, et al. Association of apolipoprotein J polymorphism 1598delT with coronary artery disease and lipoprotein levels[J]. *Cardiology*, 2011, 118(2):83-92.
- [33] Zhang Y, Huang LZ, Liu Y, et al. Correlation analysis between ApoM gene-promoter polymorphisms and coronary heart disease[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2016, 27(4):228-237.
- [34] Huang LZ, Gao JL, Pu C, et al. Apolipoprotein M: research progress, regulation and metabolic functions (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2):1617-1624.
- [35] Zheng L, Luo G, Zhang J, et al. Decreased activities of apolipoprotein M promoter are associated with the susceptibility to coronary artery diseases[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(4):365-372.
- [36] Saleheen D, Haycock PC, Zhao W, et al. Apolipoprotein(a) isoform size, lipoprotein(a) concentration, and coronary artery disease: a mendelian randomisation analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(7):524-533.
- [37] Zhu L, L Z, Song YY. Advances in the association between apolipoprotein (a) gene polymorphisms and coronary heart disease[J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2015, 37(4):482-488.

收稿日期:2019-03-30