

脂蛋白脂肪酶基因突变研究进展

穆云翔 综述, 解用虹 审校

(天津医科大学生物化学教研室, 天津市 300070)

[主题词] 脂蛋白脂肪酶; 基因突变; 高脂蛋白血症; 冠状动脉疾病; Alzheimer's 病

[摘要] 脂蛋白脂肪酶是脂蛋白代谢的关键酶。其主要功能是将乳糜微粒和极低密度脂蛋白中的甘油三酯水解为甘油和脂肪酸, 为影响富含三脂酰甘油脂蛋白代谢的关键性因素。其结构和功能的变异可以导致以高乳糜微粒血症为主的异常脂蛋白血症。近年来随着分子生物学技术的发展和普及, 脂蛋白脂肪酶相关突变及其临床意义的研究有了瞩目的进展。本文在简要介绍检测脂蛋白脂肪酶突变常用技术的基础上, 重点介绍已报告的脂蛋白脂肪酶基因突变种类和可能造成的影响。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)是基因突变最为丰富的蛋白质之一。其突变位点涉及外显子、内含子和启动子, 其中以外显子突变为最多。突变性质包括了碱基置换、插入和缺失。对LPL基因突变影响的认识早已突破了早年对血脂水平的局限, 延伸到临床医学的多个方面。本文仅对LPL突变检测方法、已报告的基因突变种类和可能产生的广泛影响作一综述。

1 脂蛋白脂肪酶概述

脂蛋白脂肪酶, 全称为三脂酰甘油蛋白脂酰基水解酶(triacylglyceroprotein acylhydrolase), 习惯上称为脂蛋白脂肪酶^[1]。成熟LPL(EC 3.1.1.34)是由448个氨基酸残基组成的糖蛋白^[1], 分子量为55 kDa。LPL主要由脂肪细胞、心肌、骨骼肌等肝外实质细胞合成分泌, 释放入血后, 借助硫酸肝素等葡糖胺聚糖结合在毛细血管内皮上。活性形式为通过非共价键结合形成的同二聚体, 其催化中心由Ser132、Asp156、His241组成^[1]。载脂蛋白C₂为LPL的激活剂^[1]。

脂蛋白脂肪酶的主要生理功能是水解血液中富含甘油三酯(triglyceride, TG)脂蛋白中的三脂酰甘油, 生成的甘油和脂肪酸可供组织氧化分解并提供能量。它是影响乳糜微粒(chylomicron, CM)和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)这些脂蛋白代谢的关键因子。

脂蛋白脂肪酶的突变有可能影响其催化功能, 甚至造成严重的以甘油三酯水平升高为主要特征的高乳糜微粒血症, 并出现一系列临床症状。家族性LPL缺陷是一种遗传性脂蛋白代谢紊乱, 是一种常染色体隐性遗传性疾病。由于LPL

功能缺失, 血浆中甘油三酯清除延迟, 造成空腹甘油三酯水平显著升高及CM在血浆中大量蓄积, 也显著降低了低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)含量。主要临床表现为反复发作的腹痛和胰腺炎、脂性视网膜炎, 有的病人会出现皮肤疹性黄瘤, 通常发生在童年^[1]。LPL所致的高甘油三酯血症与动脉粥样硬化的关系尚未被广泛证实。

人LPL基因定位于8号染色体短臂8p22上, 全长30 kb, 含有9个内含子和10个外显子^[1]。目前报告的LPL基因突变已达105种, 遍及调控区、内含子和外显子, 是已报告的基因突变最丰富的蛋白质之一。这些突变的发现和结构与功能的关系的阐明为深入探讨LPL的催化机理, 明确诊断和有效治疗提供了丰富的资料。

2 常用突变检测方法

早年LPL突变检测的人群主要集中在家族性高脂血症特别是高乳糜微粒血症的患者。LPL纯化相当困难, 其蛋白质序列是从cDNA的核酸序列推测出来的。分子生物学技术的迅猛发展使LPL突变的检测转移到基因组DNA, 并建立了一系列的检测技术。这些技术的完善和普及使在更大范围内检测LPL突变成为可能。不断有新的LPL突变被发现的报告。

检测LPL突变常用的方法有: 聚合酶链反应—单链构象多态性(PCR-SSCP), 聚合酶链反应—限制片段多态性(PCR-RFLP), 聚合酶链反应—寡核苷酸探针杂交(PCR-ASO), 聚合酶链反应—变性梯度凝胶电泳(PCR-DGGE), 聚合酶链反应—变性高压液相色谱(PCR-dHPLC), 温度调控高效液相色谱(PCR-TmHPLC)^[2], PCR直接测序, 聚合酶链反应—毛细管电泳(PCR-CE), 酶切后SSCP, 逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)后直接测序等。

早期检测LPL突变对象多为临床上确诊为高甘油三酯血症或家族性高脂血症的病人, 对病人的基因组DNA直接

[收稿日期] 2002-01-14 [修回日期] 2002-06-19

[作者简介] 穆云翔, 男, 1975年6月生, 回族, 助教, 天津医科大学生物化学与分子生物学专业在读硕士生, 从事分子生物学和脂类代谢研究。解用虹, 男, 1943年生, 天津医科大学生物化学教研室教授, 硕士生导师, 国务院特殊津贴专家, 中国生化学会脂蛋白专业组委员兼秘书; 曾先后获国家科委科技进步三等奖, 卫生部科技进步二、三等奖和天津市科技进步三等奖; 本文通讯作者, 电话: 022-23542521, E-mail: TJXieYH@sina.com。

测序或对其特异外显子(或内含子、启动子的片段)PCR 产物进行直接测序。检出突变后,如发现突变改变了限制性内切酶的酶切位点,则采取 RFLP 方法在人群中进行筛选。此后很快就开始应用 PCR-SSCP 法检出突变,再进行测序。也有少数突变系用 PCR-DGGE 法检出。

脂蛋白脂肪酶突变检测技术按其是否可发现新的突变可分为两组:一组主要是用于发现新突变的技术,包括 PCR-SSCP、PCR-DGGE、PCR 产物直接测序,但测序仍为突变检测的金标准,发现突变后仍需通过测序予以证实;另一组主要是用于验证已发现的突变,检测其在人群中的频率。如突变改变了酶切位点,可通过 PCR-RFLP 的方法在大样本人群中进行筛查,或通过制备探针进行 PCR-ASO。在大样本人群中筛查已知突变可采取上述简便经济的方法。

目前已检出的突变大部分均为用 PCR-SSCP 方法检出突变后再测序而得到的结果,如:Trp 14stop, Asp9Asn, Asp21Val, Trp86Arg, Ile205Ser, Cys239stop, Leu252Val, Tyr302stop, Ser323Cys, Ser447stop 等。部分突变最初是通过直接测序确定,如:Asn43Ser, Tyr61stop, Val69Leu, Gly105Arg, Gln106stop, Val108Val, Gly142Glu, Asp204Glu, Ser259Gly 等。少数通过 PCR-DGGE 检测,如:Glu118Glu(同义)(GC 夹板, DGGE), Asn291Ser^[3], Thr361Thr(同义), Ser447stop。

3 突变在脂蛋白脂肪酶基因上的分布

目前文献报告的 LPL 基因突变已达 105 种。其中调节区 4 种: - 93T \rightarrow G, 引起杂合子家族性联合高脂血症(Familial combined hyperlipidemia, FCHL), 使冠状动脉疾病风险增加, 与 Asp9Asn 连锁; - 53G \rightarrow C, 启动子活性降低, 可能造成 FCHL; - 39T \rightarrow C, 启动子活性降低, 可能造成 FCHL; + 13 \rightarrow + 19CC, 5'非翻译区插入, 降低启动子活性。内含子 8 种: 内含子 1 (- 2 至 - 4 缺失, 外显子 2 跳跃), 内含子 2(G \rightarrow A, 受体拼接点突变), 内含子 2(G \rightarrow A, 供体拼接点突变), 内含子 3(C \rightarrow T, 距受体拼接点 5'端 6 bp), 内含子 6(4212T/C, 4509T/C, 4576A/C)^[2], 内含子 8(Hind Ⅲ多态性, 与 Ser447stop 连锁)。余 93 种均发生在外显子区。LPL 外显子区的基因突变见表 1。在 10 个外显子中, 除外显子 10 外均有基因突变报告。在已有突变报告的 9 个外显子中, 以外显子 6 和 5 检出突变种类最多, 分别为 26 和 25 种之多, 其次为外显子 3, 为 15 种, 以外显子 1 报告的突变最少, 仅为 1 个。

脂蛋白脂肪酶基因突变种类繁多, 外显子突变尤为明显(见表 1)。包括了错义突变、无义突变、同义突变、缺失和插入等。在这些突变中, 以错义突变为最多, 达 64 种, 无义突变有 12 种, 同义突变(synonymous, 由于密码子的简并性, 单碱基置换未造成编码氨基酸的改变)3 种, 其它突变(包括各种类型的插入和缺失等突变, 有的造成移码)14 种。同义突变、无义突变和错义突变属于单个碱基发生置换的点突变, 其中同义突变不会造成编码氨基酸的改变。在各种突变中, 错义突变和无义突变发生频率最高, 与各种代谢异常的关系也最为密切。

4 脂蛋白脂肪酶外显子突变对酶活性、血脂水平的影响及与疾病的关系

早年报告的 LPL 基因突变几乎全部取材于严重的高甘油三酯血症患者, 所以较多关注 LPL 基因突变对血脂水平特别是甘油三酯水平的影响, 并因高乳糜微粒血症发病率极低而认为 LPL 基因突变极为罕见, 其发生频率报告为百万分之一。随着 LPL 突变检测技术的改进和相关研究的深入, 相应的认识已经发生了巨大的变化: 首先突变位点已由结构基因扩展到调节基因; 其次, 突变种类已由少数几个增加到目前的 105 种; 第三, 突变频率由早年估计的百万分之一已发展到一个个别突变在特定民族或地区可以高达 17%^[4]; 第四, 突变的影响已由单一的高甘油三酯血症延伸到许多方面, 一些突变有致病的作用, 有的突变可能有保护作用。

在这些突变中, Asp9Asn、Asn291Ser、Gly188Glu、Ser447stop 这几种突变分布比较广泛, 而且在各大人群中杂合子频率相对较高。在已发现的这些突变中, Asp9Asn、Asn291Ser、Gly188Glu 和其他一些频率相对较低的突变通常与血浆高甘油三酯、低 HDLC 及早发性冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)成正相关, 只有 Ser447stop 有资料显示是一种保护性因素, 有阻碍 CAD 发展的作用^[5]。Ser447stop 突变导致缩短的 LPL 与受体亲和力增加。一项对健康荷兰男性的研究显示 Ser447stop 与 HDLC 增高及 TG 降低相关, 可以推测, 这个基因型有益于它的携带者。男性冠状动脉疾病患者中, Ser447stop 突变携带者较非携带者有更高的 HDLC 及较低 TG, 提示其对 CAD 病人具有保护作用。在 Framingham 研究中^[5] 普通居民有近乎 17% 为 Ser447stop 突变携带者, 并且在男性这种突变与较高 HDLC 和较低 TG 有关, 对男性冠心病患者有保护作用。

老年痴呆是人口死亡的第 4 位主要原因, Baum 等^[6,7] 报告了欧美常见的两种 LPL 变异 Asn291Ser 和 Ser447stop 在老年痴呆组和老年对照组中的分布。他们发现在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)组 Ser447stop 的等位基因频率(9.4%)明显低于对照组(13.7%), $P = 0.10$ 。而对于 Asn291Ser 突变则相反, AD 组等位基因频率(1.3%)高于对照组(0.0%)。这种差别在临床诊断的 AD 组更为明显, Ser447stop 分别为 9.8%(正常人)和 3.8%(AD 病人), Asn291Ser 分别为 1.1%(正常人)和 5.1%(AD 病人), 具有极显著的差异。作者同时报告具 Ser447stop 等位基因的 AD 患者的脑组织与对照组相比有较少的病理斑块、神经纤维缠结及神经胶质形成, 据此作者认为阿尔茨海默病病人较正常人有更高的 Asn291Ser 频率和较低的 Ser447stop 突变频率, 且具有 Ser447stop 的 AD 病人大脑中较没有 Ser447stop 的病人有更多的神经元和更厚的皮质。海马的斑块也显著的减少了。LPL 可能影响海马的功能并对痴呆有所影响。LPL 通过选择性的与载脂蛋白 E 和低密度脂蛋白受体相关蛋白的作用, 对斑块的形成可能有影响。并推论出 Ser447stop 会阻止阿尔茨海默病的发展, 而 Asn291Ser 会加速它的发展。

有些 LPL 变异自身对机体血脂水平并无严重影响, 但与其它遗传因素或环境因素合并时则产生严重的临床症状。

载脂蛋白 E2 异构体存在有受体结合活性缺陷, 纯合子机体有可能患 @型高脂蛋白血症。E2/2 纯合子占人口总数的 1% ~ 2%, 但其中只有 2% ~ 5% 才真正发展为 @型高脂蛋白血症。Zhang 等^[8] 报告, 他们检查了 2 例患 @型高脂蛋白血症的 E2/2 纯合子的 LPL 外显子 DNA 序列, 结果显示均为 LPL 外显子 6 的 Asn291Ser 错义突变。进一步研究, 在患 @型高脂蛋白血症的 18 例 E2/2 纯合子和 22 例 E2 杂合子中分别检出 5 例和 6 例该 LPL 变异。而在 230 例正常血脂的对照组中仅发现 3 例, 充分显示 E2 和 LPL 的相互作用是 @型高脂蛋白血症发病的关键因素。

表 1. 人脂蛋白脂肪酶基因外显子突变分布。

编号	氨基酸改变	突变碱基	突变类型	临床意义
1	Trp14stop	TGG → TGA	无义 ^[1]	轻度乳糜微粒血症
2	Asp9Asn	GAC → AAC	错义 ^[1]	高 TG, 低 HDL
2	Asp21Val	GAC → GTC	错义 ^[15]	FCHL
2	Asn43Ser	AAT → AGT	错义 ^[16]	乳糜微粒血症
2	His44Tyr	CAC → TAC	错义 ^[15]	FCHL
2	Thr18 碱基缺失	(ACC CCT GAA GA 缺失)	缺失 ^[1]	乳糜微粒血症
2	Glu35 单碱基插入	(GAG → A+ GAG)	插入 ^[1]	乳糜微粒血症
3	Tyr61stop	TAT → TAA	无义 ^[1]	乳糜微粒血症
3	Trp64stop	TCG → TAG	无义 ^[1]	乳糜微粒血症
3	Val69Leu	GTG → CTG	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
3	Tyr73stop	TAC → TAA	无义 ^[1]	乳糜微粒血症
3	Arg75Ser	AGA → AGT	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
3	Trp86Arg	TGG → CGG	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
3	Trp86Gly	TGG → CGG	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
3	Ser88???		未知 ^[17]	乳糜微粒血症
3	Thr101Ala	ACC → GCC	错义 ^[18]	高 TG
3	Gly105Arg	GGA → AGA	错义 ^[19]	乳糜微粒血症
3	Gln106stop	CAG → TAG	无义 ^[1]	乳糜微粒血症
3	Val108Val	GTG → GTA	同义 ^[20, 21]	无异常
3	Thr101 插入	(ACC → ACT + GGGCT)	插入 ^[1]	乳糜微粒血症
3	缺失 560-564	AACTG 缺失	缺失 ^[1]	乳糜微粒血症
3	移码	frame shift → stop119 (CCGC 缺失, GG 插入)	移码 ^[1]	乳糜微粒血症
4	Glu118Glu	GAG → GAA	同义 ^[20, 22]	无异常
4	His136Arg	CAT → CGT	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
4	Gly139Ser	GGC → AGC	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
4	Gly142Glu	GGA → GAA	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
4		4bp 缺失 (162)	缺失 ^[1]	乳糜微粒血症
4		外显子 3~5 的 6 kb 缺失	缺失 ^[1]	乳糜微粒血症
5	Gly154Ser	GGC → AGC	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
5	Gly154Val	GGC → GTC	错义 ^[23]	乳糜微粒血症
5	Asp156Asn	GAT → AAT	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
5	Asp156Gly	GAT → GGT	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
5	Pro157Arg	CCA → CGA	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
5	Ala158Thr	GCT → ACT	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
5	Glu163Gly	GAG → CGG	错义 ^[24]	乳糜微粒血症
5	Ser172Cys	TCT → TGT	错义 ^[1]	孕期乳糜微粒血症
5	Ala176Thr	GCA → ACA	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
5	Asp180Glu	GAC → GAG	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
5	His183Asp	CAC → CAC	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
5	His183Gln	CAC → CAG	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
5	Gly188Arg	GGG → AGG	错义 ^[18]	高 TG
5	Gln188Glu	GGG → GAG	错义 ^[1]	乳糜微粒血症

编号	氨基酸改变	突变碱基	突变类型	临床意义
5	Arg192stop	CGA → TGA	无义 ^[25]	糖尿病, 肥胖, 脂血症
5	Arg192Gln	CGA → CAA	错义 ^[26]	冠心病
5	Ser193Arg	AGC → AGA /G	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
5	Ile194Thr	ATT → ACT	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
5	Gly195Glu	GGA → GAA	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
5	Asp204Glu	GAC → GAG	错义 ^[1, 19]	乳糜微粒血症
5	Ile205Ser	ATT → AGT	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
5	Pro207Leu	CCG → CTG	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
5	Cys216Ser	TGT → AGT	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
5	Ile225Thr	ATT → ACT	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
5	Ala221 缺失	(GCT → CT, G916 单碱基缺失)	缺失 ^[1]	乳糜微粒血症
5	Gly229 插入	(CGA → GG + TA- AATATT)	插入 ^[1]	乳糜微粒血症
6	Cys239Trp	TGC → TGG	错义 ^[27]	iv型高脂蛋白血症, 反复发作的胰腺炎
6	Cys239stop	TGC → TGA	无义 ^[1]	杂合子高 TG
6	Glu242Lys	GAG → AAG	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
6	Arg243Cys	CGC → TGC	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
6	Arg243His	CGC → CAC	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
6	Ser244Thr	TCC → ACC	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
6	Asp250Asn	GAC → AAC	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
6	Ser251Cys	TCT → TGT	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
6	Leu252Val	CTG → GTG	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
6	Leu252Arg	CTG → CGG	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
6	Leu252stop		无义 ^[28]	乳糜微粒血症
6	Ser259Gly	AGT → GGT	错义 ^[29]	乳糜微粒血症
6	Ser259Arg	AGT → AGA	错义 ^[3]	乳糜微粒血症
6	Ala261Thr	GCC → ACC	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
6	Tyr262His	TAC → CAC	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
6	Tyr262stop	TAC → TAA/G	无义 ^[1]	乳糜微粒血症
6	Ser266Pro	TCC → CCC	错义 ^[17]	乳糜微粒血症
6	Phe270Leu	TTT → TTG	错义 ^[30]	家族性 LPL 缺陷
6	Leu286Pro	CTG → CCG	错义 ^[18]	高 TG
6	Asn291Ser	AAT → AGT	错义 ^[1]	杂合子 FCHL, CAD
6	Met301Thr	ATG → ACG	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
6	Tyr302stop	TAC → TAA	无义 ^[1]	乳糜微粒血症
6	Leu303Pro	CTG → CCG	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
6	Asn291 缺失	(AAT → AT)	缺失 ^[1]	乳糜微粒血症
6	Leu252 缺失	(CTG → 2 bp del)	缺失 ^[1]	乳糜微粒血症
6		2 kb 插入	插入 (复制) ^[1]	乳糜微粒血症
7	Ser323Cys	TCT → TGT	错义 ^[1]	杂合子高 TG
7	Ala334Thr	GCC → ACC	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
8	Phe351Leu	TTC → TTG	错义 ^[25]	糖尿病, 脂血症, 肥胖
8	Thr361Thr	ACC → ACA	同义 ^[20, 22, 25, 31]	无异常
8	Leu365Val	CTA → GTA	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
8	Trp382stop	TGG → TGA	无义 ^[1]	乳糜微粒血症
8	Ser396pro397 缺失	(AGT CCC 缺失)	缺失 ^[1]	乳糜微粒血症
9	Glu410Lys	GAG → AAG	错义 ^[32, 33]	乳糜微粒血症
9	Glu410Val	GAG → GTG	错义 ^[34]	乳糜微粒血症
9	Cys418Tyr	TGT → TAT	错义 ^[1]	乳糜微粒血症
9	Glu421Lys	GAG → AAG	错义 ^[1]	杂合子孕期高 TG
9	Ser447stop	TCA → TGA	无义 ^[1, 35]	杂合子低 TG, 高 HDL
9		3kb del	缺失 ^[1]	乳糜微粒血症

若干环境因素也是影响 LPL 突变致病的重要因子, 妇女妊娠则是最常见的环境因素, 近年来有一些关于 LPL 突变 (特别是杂合子突变) 与孕期疾病的报道引人注目。Ma 等^[9] 报告一加拿大妇女, 妊娠后血 TG 由 3.4 mmol/L 升高至 22.5 mmol/L, 并引发胰腺炎, 经检查为 LPL Ser172Cys 基因突变。Keilson^[10] 等报告了两姐妹在怀孕期间发生高脂血症和急性胰腺炎, 同时还伴急性呼吸窘迫综合征, 患者的甘油三酯水平显著升高。病人 1 是在孕最后 3 个月, 病人 2 是在产后 1 个月发病。两病人均为法裔加拿大人。测序发现为 Gly188Glu 杂合子突变。据此作者认为, 怀孕时, 在调节甘油三酯水平上 LPL 起关键性作用。LPL 突变使病人处于胰腺炎的风险。这种 LPL 杂合子突变在法裔加拿大人中较普遍, 可能是孕期胰腺炎的常见原因。更有甚者, 发现突变为 Glu421Lys 杂合子孕妇在孕期发作高甘油三酯血症性胰腺炎, 原先健康的初产妇, 在孕最后 3 个月死于高甘油三酯血症性胰腺炎^[11]。

Hubel 等^[12] 利用等位基因特异性寡核苷酸配基测定方法检查先兆子痫组和正常妊娠对照组的 N291S 及 D9N/T-93G 连锁变异的频率并进行统计学分析, 他们发现在先兆子痫组 N291S 和 D9N/T-93G 的变异频率分别为 11.1% 和 7.1%, 而妊娠对照组分别为 2.9% 和 1.4%, 显示有显著的统计学差异, 提示 N291S 和 D9N/T-93G 可能是先兆子痫的遗传危险因素。Suga^[13] 等报告一 40 岁日本女性为 LPL 无义突变 (Trp382stop) 的纯合子, 前 3 次妊娠均显示高甘油三酯血症和胰腺炎, 最终流产, 第 4 次妊娠经严格饮食控制未发生急性胰腺炎, 而最终顺产一婴儿。该发现说明, 妊娠可明显加重 LPL 突变所致的高 TG 血症和急性胰腺炎的危险并危及母亲和胎儿的健康, 有可能导致习惯性流产。

以上证据表明, 有些 LPL 突变频率较高, 并不是最初报道的百万分之一, 个别杂合子频率可高达 17% ~ 22% (Ser447stop)^[14]。虽然 LPL 基因突变与上述疾病的联系尚有待进一步证实, 但至少已说明了 LPL 基因突变影响的广泛性。完全可以预期, 随着更多突变的发现和研究的广泛深入, LPL 结构功能以及对机体健康影响的研究将会取得进一步的进展。

[参考文献]

- [1] Goldberg IJ, Merkel M. Lipoprotein lipase: physiology, biochemistry, and molecular biology. *Frontiers in Bioscience*, 2001, **6**: d388-405
- [2] 苏智广, 张思仲, 侯一平, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者脂蛋白酯酶基因的单核苷酸多态性的初步研究. *中华医学遗传学杂志*, 2000, 173
- [3] Reymer PW, Groenemeyer BE, Gagne E, et al. A frequently occurring mutation in the lipoprotein lipase gene (Asn291Ser) contributes to the expression of familial combined hyperlipidemia. *Hum Mol Genet*, 1995, **4** (9): 1 543-549
- [4] Garenc C, Perusse L, Gagnon J, et al. Linkage and association studies of the lipoprotein lipase gene with postheparin plasma lipase activities, body fat, and plasma lipid and lipoprotein concentrations: the HERITAGE Family Study. *Metabolism*, 2000, **49** (4): 432-439
- [5] Gagne SE, Larson MG, Pimstone SN et al. A common truncation variant of lipoprotein lipase (Ser447X) confers protection against coronary heart disease: the Framingham Offspring Study. *Clin Genet*, 1999, **55** (6): 450-454

- [6] Baum L, Chen L, Masliah E, et al. Lipoprotein lipase mutations and Alzheimer's disease. *Am J Med Genet*, 1999, **88** (2): 136-139
- [7] Baum L, Wiebusch H, Pang CP. Roles for lipoprotein lipase in Alzheimer's disease: an association study. *Microsc Res Tech*, 2000, **50** (4): 291-296
- [8] Zhang H, Reymer PW, Liu MS. Patients with apoE3 deficiency (E2/2, E3/2, and E4/2) who manifest with hyperlipidemia have increased frequency of an Asn 291Ser mutation in the human LPL gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**: 1 695-703
- [9] Ma Y, Liu MS, Ginzinger D, et al. Gene-environment interaction in the conversion of a mild to severe phenotype in a patient homozygous for a Ser172-> Cys mutation in the lipoprotein lipase gene. *J Clin Invest*, 1993, **91** (5): 1 953-958
- [10] Keilson LM, Vary CP, Sprecher DL, et al. Hyperlipidemia and pancreatitis during pregnancy in two sisters with a mutation in the lipoprotein lipase gene. *Ann Intern Med*, 1996, **124** (4): 425-428
- [11] Henderson H, Leisegang F, Hassan F, et al. A novel Glu421Lys substitution in the lipoprotein lipase gene in pregnancy-induced hypertriglyceridemic pancreatitis. *Clin Chim Acta*, 1998, **269** (1): 1-12
- [12] Hubel CA, Roberts JM, Ferrell RE. Association of pre-eclampsia with common coding sequence variations in the lipoprotein lipase gene. *Clin Genet*, 1999, **56** (4): 289-296
- [13] Suga S, Tamasawa N, Kinpara I, et al. Identification of homozygous lipoprotein lipase gene mutation in a woman with recurrent aggravation of hypertriglyceridaemia induced by pregnancy. *J Intern Med*, 1998, **243** (4): 317-321
- [14] Wittrop HH, Hansen AT, Nordestgaard BG. Lipoprotein Lipase Mutations, Plasma Lipids and Lipoproteins, and Risk of Ischemic Heart Disease A Meta-Analysis. *Circulation*, 1999, **99**: 2 901-907
- [15] Gagne E, Genest J Jr, Zhang H, et al. Analysis of DNA changes in the LPL gene in patients with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14** (8): 1 250-257
- [16] Kobayashi J, Inadera H, Fujita Y, et al. A naturally occurring mutation at the second base of codon asparagine 43 in the proposed N-linked glycosylation site of human lipoprotein lipase: in vivo evidence that asparagine 43 is essential for catalysis and secretion. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, **205** (1): 506-515
- [17] Evans D, Wendt D, Beisiegel U. SSCP analysis of the lipoprotein lipase gene. http://www.biometra.de/pages/inhalt/inhalt_applications_islalagel_p32untenc98.htm
- [18] Benlian P, De Gennes JL, Foubert L, et al. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. *N Engl J Med*, 1996, **335**: 848-854
- [19] Ikeda Y, Goji K, Takagi A. A compound heterozygote for a novel missense mutation (G105R) in exon 3 and a missense mutation (D204E) in exon 5 of the lipoprotein lipase gene in a Japanese infant with hyperchylomicronaemia. *Clin Sci (Colch)*, 2000, **99** (6): 569-578
- [20] Elbein SC, Yeager C, Kwong LK, et al. Molecular screening of the lipoprotein lipase gene in hypertriglyceridemic members of familial noninsulin-dependent diabetes mellitus families. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, **79** (5): 1 450-456
- [21] Razzaghi H, Aston CE, Hamman RF, et al. Genetic screening of the lipoprotein lipase gene for mutations associated with high triglyceride/low HDL-cholesterol levels. *Hum Genet*, 2000, **107** (3): 257-267
- [22] Mingrone G, Henriksen FL, Greco AV, et al. Triglyceride-induced diabetes associated with familial lipoprotein lipase deficiency. *Diabetes*, 1999, **48** (6): 1 258-263
- [23] Ikeda Y, Takagi A, Nakata Y, et al. Novel compound heterozygous mutations for lipoprotein lipase deficiency. A g to t transversion at the first position of exon 5 causing g154v missense mutation and a 5' splice site mutation of intron 8. *J Lipid Res*, 2001, **42** (7): 1 072-081
- [24] Wiebusch H, Funke H, Bruin T, et al. Compound heterozygosity for a known (D250N) and a novel (E410K) missense mutation in the C-terminal domain of lipoprotein lipase causes familial chylomicronemia. *Hum Mutat*, 1996, **8** (4): 381-383
- [25] Zhang Q, Cavallero E, Hoffmann MM, et al. Mutations at the lipoprotein lipase gene locus in subjects with diabetes mellitus, obesity and lipaemia. *Clin Sci (Colch)*, 1997, **93** (4): 335-341
- [26] 苏智广, 张思仲, 夏庆杰, 等. 脂蛋白酶基因的克隆、序列测定及定点突变. *中国生物化学与分子生物学报*, 2001, **17** (6): 756-760

- [27] Hoffmann MM, Jacob S, Luft D, Schmulling RM, et al. Type I hyperlipoproteinemia due to a novel loss of function mutation of lipoprotein lipase, Cys(239)→Trp, associated with recurrent severe pancreatitis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85** (12): 4 795-798
- [28] Mailly F, Palmen J, Muller DP, et al. Familial lipoprotein lipase (LPL) deficiency: a catalogue of LPL gene mutations identified in 20 patients from the UK, Sweden, and Italy. *Hum Mutat* 1997, **10** (6): 465-473
- [29] Evans D, Wendt D, Ahle S, et al. Compound heterozygosity for a new (S259G) and a previously described (G188E) mutation in lipoprotein lipase (LPL) as a cause of chylomicronemia. Mutations in brief no. 183. Online. *Hum Mutat*, 1998, **12** (3): 217
- [30] Takagi A, Ikeda Y, Takeda E, et al. A newly identified lipoprotein lipase (LPL) gene mutation (F270L) in a Japanese patient with familial LPL deficiency. *Biochim Biophys Acta*, 2000, **1502** (3): 433-446
- [31] Zhang Q, Liu Y, Liu BW, et al. Common genetic variants of lipoprotein lipase and apolipoproteins A1-CIII that relate to coronary artery disease: a study in Chinese and European subjects. *Mol Genet Metab*, 1998, **64** (3): 177-183
- [32] Bucher H, Rampini S, James RW, et al. Marked changes of lipid levels during puberty in a patient with lipoprotein lipase deficiency. *Eur J Pediatr*, 1997, **156** (2): 121-125
- [33] Wiebusch H, Funke H, Santer R, et al. A novel missense (E163G) mutation in the catalytic subunit of lipoprotein lipase causes familial chylomicronemia. *Hum Mutat*, 1996, **8** (4): 392
- [34] Previato L, Guardamagna O, Dugi KA, et al. A novel missense mutation in the C-terminal domain of lipoprotein lipase (Glu410→Val) leads to enzyme inactivation and familial chylomicronemia. *J Lipid Res*, 1994, **35** (9): 1 552-560
- [35] Salah D, Bohnet K, Gueguen R, et al. Combined effects of lipoprotein lipase and apolipoprotein E polymorphisms on lipid and lipoprotein levels in the Stanislas cohort. *J Lipid Res*, 1997, **38** (5): 904-912
- (此文编辑 曾学清)