

载脂蛋白基因多态性对调脂疗效的影响

李东宝 综述, 华琦 审校

(首都医科大学宣武医院心内科, 北京市 100053)

[关键词] 内科学; 载脂蛋白基因多态性与调脂疗效的关系; 综述; 基因多态性; 载脂蛋白 A; 载脂蛋白 B; 载脂蛋白 C; 载脂蛋白 E

[摘要] 研究发现不同调脂方案的疗效存在明显的个体化差异, 可能是多种参与脂质代谢相关蛋白基因突变和环境因素相互作用的结果。由于载脂蛋白对脂质代谢起到重要作用, 因此载脂蛋白的基因突变已成为研究的热点之一。本文简述载脂蛋白 A、B、C、E 基因多态性对饮食和药物调脂疗效的影响。

[中图分类号] R589.2

[文献标识码] A

以往人们发现个体的血脂基础水平影响调脂治疗的效果, 但不能解释调脂疗效的个体化差异。近年来随着基因检测技术的迅速发展, 研究者开始探讨某些载脂蛋白基因多态性在调脂治疗中的作用, 希望有所突破, 为高脂血症的个体化药物治疗开辟新途径。

1 载脂蛋白 A 基因多态性对调脂疗效的影响

研究发现, 载脂蛋白 A (apolipoprotein A) 基因多态性对饮食的调脂疗效有明显影响, 且有性别差异。在女性患者中, 不同比例的饱和脂肪酸饮食对血浆中低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 浓度的影响与载脂蛋白 AI 基因 G/A 的多态性明显相关^[1]。另一项研究发现^[2], 无冠心病成年男性低脂饮食后, 载脂蛋白 AI 的 A 等位基因携带者比 G 等位基因携带者血浆 LDLC 浓度高。Mata 等^[3]发现, 载脂蛋白 AIV 多态性对饮食调脂的影响存在性别差别, 该作用只见于男性。Weinberg 等发现^[4], 载脂蛋白 AIV 基因型和高脂饮食相互作用调节小肠对胆固醇的吸收。高胆固醇饮食后, 携带载脂蛋白 AIV 的 1/2 或 2/2 基因型者的 LDLC 浓度增加少于 1/1 基因型者^[5]。而在家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FHC) 患者中, 载脂蛋白 AF75(G/A) 基因 A 等位基因携带者的 TC、LDLC 和载脂蛋白 B 浓度明显低于 G 等位基因携带者; 但两种基因型的低脂饮食降低总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和 LDLC 的作用相似^[6]。Marin 等^[7]测定 51 例健康男性的载脂蛋白 AI 基因的 G/A 多态性并给予维生素 A 脂肪负荷饮食, 发现 G/G 基因型携带者的餐后 TC、LDLC 和载脂蛋白 B 浓度明显降低, 而 G/A 基因型的富含甘油三酯脂蛋白升高, 两种基因型不影响 HDLC 和 TG 的浓度, 提示载脂蛋白 A 的 G-A 突变是餐后 LDLC 变

化的影响因素。

2 载脂蛋白 B 基因多态性影响调脂疗效

研究证实, 饮食不同对血清中 TC、LDLC、极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 调节作用受载脂蛋白 B 基因变异的影响^[8]。载脂蛋白 B 基因变异 (MspI、XbaI 和 EcoRI 限制位点多态性) 可解释饮食干预降低 LDLC 约 24%^[9]。Lopez Miranda 等^[10]测定了 72 健康男性的载脂蛋白 B 基因 XbaI 限制酶切多态性, 并依次食用饱和脂肪酸、美国国家胆固醇教育计划 I 型饮食和单不饱和脂肪酸各 28 天, 发现与 X- 携带者相比, X+ 携带者的 TC 和 LDLC 水平均较高。而单不饱和脂肪酸饮食后, X- 携带者的 TG 浓度明显降低, 但 X+ 携带者的 TG 无明显差异。说明 TG 对饮食调节的变化受载脂蛋白 B XbaI 多态性的影响。但有人认为载脂蛋白 B XbaI 位点变异参与饮食对 LDLC 水平的影响, 但不是主要的因素^[11]。

载脂蛋白 B 基因多态性与贝特类调脂疗效相关。非诺贝特的降脂作用依赖于载脂蛋白 B 基因 XbaI 位点, 并且对 X1X1 基因型的杂和子病人的作用比较明显^[12]。而吉非罗齐的降脂作用与载脂蛋白 B 基因多态性无关^[13]。Guzman 等^[14]测定 54 例高加索地区高危血脂谱病人的载脂蛋白 B 基因 Ins/del 的 XbaI 和 EcoRI 多态性, 并服用氟伐他汀 16 周, 发现 XbaI 多态性中 X(-)X(-) 基因型携带者的 TC 和 LDLC 浓度高, Ins/del 和 EcoRI 多态性与血脂谱变化无关; 氟伐他汀对 II 基因型携带者的降低 LDLC 约 34%, 明显强于 ID/DD 基因型的 27%。提示载脂蛋白 B 基因 XbaI 多态性与高加索人的血 TC 和 LDLC 变化有关, Ins/del 多态性与氟伐他汀的疗效相关。

3 载脂蛋白 C 基因多态性与调脂疗效的关系

载脂蛋白 C 的基因 SstI 多态性可部分解释高脂饮食引起的血脂变化^[15]。Perez-Martinez 等^[16]研究了 59 例志愿者依次食用富含饱和脂肪酸、碳水化合物、单链不饱和脂肪酸

[收稿日期] 2002-12-28

[修回日期] 2003-06-18

[作者简介] 李东宝, 男, 1970 年出生, 山东省滨州市人, 首都医科大学 2001 级在读博士研究生, 主要从事血脂代谢异常和高血压病的临床和基础研究, 联系电话为 63013355-2828, E-mail: Lidongbao2003@yahoo.com.cn。华琦, 女, 1953 年出生, 北京人, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事高血压病的基础和临床研究。

三种饮食,并在每种饮食结束时测定 TC、TG、LDLC 和 HDLC 的浓度,发现载脂蛋白 C 基因的 S2 携带者的血脂无变化,但从饱和脂肪酸饮食转为其他两种饮食后, S1S1 基因型携带者的 LDLC 与 HDLC 的比值降低。说明载脂蛋白 C ②多态性决定饮食变化导致的血脂异常。研究发现,吉非罗齐的降脂作用与载脂蛋白 A1/C ②基因多态性无关^[20]。

4 载脂蛋白 E 基因多态性干预调脂疗效

大量的研究表明,携带载脂蛋白 E* E4 等位基因者对低胆固醇和脂肪饮食的调脂作用有明显影响。载脂蛋白 E4 等位基因可增强胆固醇的吸收和增加胆固醇饮食引起的胆固醇升高^[17]。饱和脂肪酸引起的血脂蛋白浓度变化至少部分受载脂蛋白 E4 的多态性的调节^[18],其中载脂蛋白 E4/4 基因型对病人的影响最明显^[19]。载脂蛋白 E2 等位基因的 LDLC 最低且对病人无影响;而带有载脂蛋白 BR+ 等位基因的病人有较高的 LDL 水平,若同时带有载脂蛋白 E4 时更明显^[20]。在男性,摄入酒精对 LDLC 的影响受载脂蛋白 E 基因变异的调节^[21]。但载脂蛋白 E4 的多态性不影响 HDLC 和 TG 水平^[22],带有载脂蛋白 E2 等位基因的冠心病患者对高糖饮食引起的高甘油三酯比 E3 和 E4 等位基因携带者强^[23]。可见载脂蛋白 E 的等位基因对血脂的影响有明显不同,基因一饮食共同调节着人类的脂质代谢^[24]。但也有人认为,载脂蛋白 E 基因多态性在调节饮食因素和血脂的关系方面起很小的作用^[25]。

Garcia-Otin 等^[26]观察了 116 例混合高脂血症病人随机服用阿托伐他汀和苯扎贝特并测定载脂蛋白 E 基因型和启动子区的 -491A/T 和 -219T/G 多态性 结果提示服用阿托伐他汀后, -491T 等位基因携带者的 LDLC 降低效果强于非携带者 (-35% 比 -27%, $P=0.037$)。而苯扎贝特治疗组, -491T 等位基因携带者的 TG 降低低于非携带者 (-23% 比 -39%, $P=0.05$)。说明载脂蛋白 E 基因启动子区 -491A/T 多态性调节着阿托伐他汀和苯扎贝特对混合高脂血症患者的降脂功效。Pedro Botet 等^[27]给 328 例高脂血症患者服用阿托伐他汀并测定载脂蛋白 E 的基因型。发现男女患者的 LDL 和 TG 的降低程度相似,但男性的载脂蛋白 E2 等位基因携带者 LDLC 的平均降低程度高于载脂蛋白 E3 纯合子和载脂蛋白 E4 携带者 (-44% 比 -37% 和 -34%, $P=0.01$),男性的载脂蛋白 E2 等位基因携带者 TG 的平均降低程度高于载脂蛋白 E3 纯合子和载脂蛋白 E4 携带者 (-27% 比 -13% 和 -22%, $P=0.01$),此现象未见于女性。提示载脂蛋白 E 基因位点是男性患者服用阿托伐他汀降低 LDLC 和 TG 的重要预测因子。FH 患者经洛伐他汀治疗后载脂蛋白 E4 组 TC 和 LDLC 的降低明显高于载脂蛋白 E2 组和载脂蛋白 E3 组,而后两组之间无差异。LDLC 对洛伐他汀的调脂效应在载脂蛋白 E4 男性明显低于载脂蛋白 E4 女性,而 HDLC 浓度的增加在载脂蛋白 E4 的男性高于载脂蛋白 E4 女性,表明性别参与洛伐他汀的调脂作用。载脂蛋白 E 基因多态性在男性患者影响洛伐他汀对 LDLC 和 HDLC 的作用,但在女性无此作用,这揭示了存在性别对基因的作用^[28]。有研究发现,洛伐

他汀治疗后 TC 和 LDLC 在载脂蛋白 E4/4 或 E4/3 基因型较其他基因型略有降低,但无统计学差异^[29]。普伐他汀可有效改善带有载脂蛋白 E4/E3 和 E3/E3 基因型的非胰岛素依赖性糖尿病病人的血脂异常,但在 E3/E2 基因型,其效果降低^[30]。混合性高脂血症载脂蛋白 E2 基因型患者对辛伐他汀的治疗效果与其他基因型患者有明显差异^[31]。家族性高胆固醇血症患者对氟伐他汀的调脂效应受载脂蛋白 E 基因多态性的影响^[32]。也有报道,载脂蛋白 E 的多态性与洛伐他汀^[33]或辛伐他汀^[34]降低 LDLC 的作用无相关性。Pena 等^[35]研究了 401 例高胆固醇血症病人服用普伐他汀 16 周,并测定载脂蛋白 E 的基因型,发现用年龄、性别、BMI 和基础血脂水平校正后,载脂蛋白 E 基因多态性不影响普伐他汀降脂作用。

携带载脂蛋白 E2 的混合性高脂血症患者比携带载脂蛋白 E 其他基因型者对吉非罗齐的降脂效应的明显,提示载脂蛋白 E2 等位基因的基因型可作为贝特类调脂疗效的指标^[36]。Brisson D 等^[37]研究发现,与载脂蛋白 E3 and E4 变异相比,载脂蛋白 E2 等位基因与非诺贝特降低 TG 和升高 HDL 浓度的疗效相关。但载脂蛋白 E 的多态性不影响吉非罗齐引起的血脂变化^[22,33]。

家族性高胆固醇血症患者经普罗布考治疗后,携载脂蛋白 E4 基因组的总胆固醇和甘油三酯降低明显高于非载脂蛋白 E4 组,且 TC 的降低主要是由于低密度脂蛋白胆固醇明显降低和极低密度脂蛋白胆固醇轻微降低引起的^[38]。鱼油脂肪酸纠正致动脉粥样硬化脂蛋白表型脂质紊乱受载脂蛋白 E 基因型的影响^[39]。这些研究结果表明,载脂蛋白 E 的不同基因型影响不同的调脂方法和疗效。

总之,参与脂质运输和代谢的载脂蛋白基因多态性影响饮食和降脂药物治疗高脂血症的疗效,随着载脂蛋白基因多态性深入研究,将为高脂血症患者的个体化治疗提供有益指标。

[参考文献]

- [1] Mata P, Lopez-Miranda J, Pocovi M, Alonso R, Lahoz C, Marin C, et al. Human apolipoprotein AI gene promoter mutation influences plasma low density lipoprotein cholesterol response to dietary fat saturation. *Atherosclerosis*, 1998, **137** (2): 367-376
- [2] Lopez-Miranda J, Ordovas JM, Espino A, Marin C, Salas J, Lopez-Segura F, et al. Influence of mutation in human apolipoprotein A-I gene promoter on plasma LDL-cholesterol response to dietary fat. *Lancet*, 1994, **343** (7): 1 246-249
- [3] Mata P, Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Lichtenstein AH, Clevidence B, Judd JT, et al. ApoA-IV phenotype affects diet induced plasma LDLcholesterol lowering. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**(4): 884-891
- [4] Weinberg RB, Geissinger BW, Kasala K, Hockey KJ, Terry JG, Easter L, et al. Effect of apolipoprotein A-IV genotype and dietary fat on cholesterol absorption in humans. *J Lipid Res*, 2000, **41**(12): 2 035-041
- [5] Clifton P, Kind K, Jones C, Noakes M. Response to dietary fat and cholesterol and genetic polymorphism. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1997, **24** (1): A21-25
- [6] Camenar-Ramon RF, Ordovas JM, Ascaso JF, Real J, Priego MA, Camena R. Influence of genetic variation at the apo A-I gene locus on lipid levels and response to diet in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1998, **139** (1): 107-113
- [7] Marin C, Lopez-Miranda J, Gomez P, PazE, Perez-Martinez P, Fuentes F, et al. Effects of the human apolipoprotein A-I promoter G-A mutation on postprand

- dial lipoprotein metabolism. *Am J Clin Nutr*, 2002, **76**(2): 319-325
- [8] Rantala M, Rantala TT, Savolainen MJ, Friedlander Y, Kesaniemi YA. Apolipoprotein B gene polymorphisms and serum lipids: meta-analysis of the role of genetic variation in responsiveness to diet. *Am J Clin Nutr*, 2000, **71**(3): 713-724
- [9] Humphries SE, Talmud PJ, Cox C, Sutherland W, Mann J. Genetic factors affecting the consistency and magnitude of changes in plasma cholesterol in response to dietary challenge. *QJM*, 1996, **89**(9): 671-680
- [10] Lopez-Miranda J, Marin C, Castro P, Gomez P, Gonzalez-Amieva A, Paz E, et al. The effect of apolipoprotein B xbaI polymorphism on plasma lipid response to dietary fat. *Eur J Clin Invest*, 2000, **30**(8): 678-684
- [11] Friedlander Y, Kaufmann NA, Cedar H, Kark JD. XbaI polymorphism of the apolipoprotein B gene and plasma lipid and lipoprotein response to dietary fat and cholesterol: a clinical trial. *Clin Genet*, 1993, **43**(5): 223-231
- [12] Tseluiko VI, Kravchenko NA, Chernyshov V, Maksimova NA, Nazarenko IL. The apo B genotype and the efficacy of hypolipidemic therapy Genotip apoB i effektivnost' gipolipidemicheskoi terapii. *Tsitol-Genet*, 1998, **32**(1): 126-134
- [13] Aalto-Setälä K, Kontula K, Manttari M, Huttunen J, Manninen V, Koskinen P, et al. DNA polymorphism of apoprotein B and A1/C ω genes and response to gemfibrozil treatment. *Clin Pharmacol Ther*, 1991, **50**(2): 208-214
- [14] Guzman EC, Hirata MH, Quintao EC, Hirata RD. Association of the apolipoprotein B gene polymorphisms with cholesterol levels and response to fluvastatin in Brazilian individuals with high risk for coronary heart disease. *Clin Chem Lab Med*, 2000, **38**(8): 731-736
- [15] Lopez-Miranda J, Jansen S, Ordoñas JM, Salas J, Marin C, Castro P, et al. Influence of the SstI polymorphism at the apolipoprotein C ω gene locus on the plasma low density lipoprotein cholesterol response to dietary monounsaturated fat. *Am J Clin Nutr*, 1997, **66**(1): 97-103
- [16] Perez-Martinez P, Gomez P, Paz E, Marin C, Gavilan Moral E, Lopez-Miranda J, et al. Interaction between smoking and the SstI polymorphism of the apo C ω gene determines plasma lipid response to diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2001, **11**(4): 237-243
- [17] Miettinen TA, Gylling H, Vanhanen H. Serum cholesterol response to dietary cholesterol and apoprotein E phenotype. *Lancet*, 1988, **1**: 1-261
- [18] Tso TK, Park S, Tsai YH, Williams G, Snook JT. Effect of apolipoprotein E polymorphism on serum lipoprotein response to saturated fatty acids. *Lipids*, 1998, **33**(2): 139-148
- [19] Sarkkinen E, Korhonen M, Erkkilä A, Ebeling T, Uusitupa M. Effect of apolipoproteinE polymorphism on serum lipid response to the separate modification of dietary fat and dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr*, 1998, **68**(6): 1215-1222
- [20] Gylling H, Kontula K, Koivisto UM, Miettinen HE, Miettinen TA. Polymorphisms of the genes encoding apoproteins A1, B, C ω and E and LDL receptor, and cholesterol and LDL metabolism during increased cholesterol intake. Common alleles of the apoproteinE gene show the greatest regulatory impact. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**(1): 38-44
- [21] Corella D, Tucker K, Lahoz C, Coltell O, Cupples LA, Wilson PW, et al. Alcohol drinking determines the effect of the ApoE locus on LDL-cholesterol concentrations in men: the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr*, 2001, **73**(4): 736-745
- [22] Manttari M, Koskinen P, Ehnholm C, Huttunen JK, Manninen V. Apolipoprotein E polymorphism influence the serum cholesterol response to dietary intervention. *Metabolism*, 1991, **40**(2): 217-221
- [23] Erkkilä AT, Sarkkinen ES, Lindi V, Lehto S, Laakso M, Uusitupa MI. ApoE polymorphism and the hypertriglyceridemic effect of dietary sucrose. *Am J Clin Nutr*, 2001, **73**(4): 746-752
- [24] Lehtimäki T, Frankberg-Lakkala H, Solakivi T, Koivisto AM, Laippala P, Ehnholm C, et al. The effect of short-term fasting, apolipoproteinE gene polymorphism, and sex on plasma lipids. *Am J Clin Nutr*, 1997, **66**(3): 599-605
- [25] Marshall JA, Kambou MI, Bessesen DH, Hoag S, Hamman RF, Ferrell RE. Associations between dietary factors and serum lipids by apolipoproteinE polymorphism. *Am J Clin Nutr*, 1996, **63**(1): 87-95
- [26] Garcia-Otin AL, Civeira F, Aristegui R, Diaz C, Recalde D, Sol JM, et al. Atorvastatin in Mixed dyslipidemia. Allelic polymorphism -491A/T in apoE gene modulates the lipid-lowering response in combined hyperlipidemia treatment. *Eur J Clin Invest*, 2002, **32**(6): 421-428
- [27] Pedraza Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, Black DM, Stein EM, Corella D, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis*, 2001, **158**(1): 183-193
- [28] Camena R, Roederer G, Mailloux H, Lussier-Cacan S, Davignon J. The response to lovastatin treatment in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia is modulated by apolipoproteinE polymorphism. *Metabolism*, 1993, **42**(7): 895-901
- [29] O'Malley JP, Illingworth DR. The influence of apoE polymorphism on the response to lovastatin therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism*, 1990, **39**(2): 150-154
- [30] Watanabe J, Kobayashi K, Umeda F, Yamauchi T, Minura K, Nakashima N, et al. Apolipoprotein E polymorphism affects the response to pravastatin on plasma apolipoproteins in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 1993, **20**(1): 21-27
- [31] Nestel P, Simons L, Barter P, Clifton P, Colquhoun D, Hamilton-Craig I, et al. A comparative study of the efficacy of simvastatin and gemfibrozil in combined hyperlipoproteinemia: prediction of response by baseline lipids, apoE genotype, lipoprotein(a) and insulin. *Atherosclerosis*, 1997, **129**(2): 231-239
- [32] Leitersdorf E, Eisenberg S, Eliav O, Friedlander Y, Berkman N, Dann EJ, et al. Genetic determinants of responsiveness to the HMG-CoA reductase inhibitor Fluvastatin in patients with molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 1993, **87**(Suppl 4): 435-44
- [33] Sanllehy C, Casals E, Rodriguez-Villar C, Zambon D, Ojuel J, Ballesta AM, et al. Lack of interaction of apolipoproteinE phenotype with the lipoprotein response to lovastatin or gemfibrozil in patients with primary hypercholesterolemia. *Metabolism*, 1998, **47**(5): 560-565
- [34] De Knijff P, Stalenhoef AF, Mol MJ, Gevers Leuven JA, Smit J, Erkelens DW, et al. Influence of apoE polymorphism on the response to simvastatin treatment in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1990, **83**(1): 89-97
- [35] Pena R, Lahoz C, Mostaza JM, Jimenez J, Subirats E, Pinto X, et al. Study Group Effect of apoE genotype on the hypolipidaemic response to pravastatin in an outpatient setting. *J Intern Med*, 2002, **251**(6): 518-525
- [36] Nemeth A, Szakmany K, Kramer J, Dinya E, Pados G, Fust G, et al. Apolipoprotein E and complement C3 polymorphism and their role in the response to gemfibrozil and low fat low cholesterol therapy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1995, **33**(11): 799-804
- [37] Brisson D, Ledoux K, Bosse Y, St-Pierre J, Julien P, Perron P, et al. Effect of apolipoproteinE, peroxisome proliferator-activated receptor alpha and lipoprotein lipase gene mutations on the ability of fenofibrate to improve lipid profiles and reach clinical guideline targets among hypertriglyceridemic patients. *Pharmacogenetics*, 2002, **12**(4): 313-320
- [38] Eto M, Sato T, Watanabe K, Iwashina Y, Makino I. Effects of probucol on plasma lipids and lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients with and without apolipoprotein E4. *Atherosclerosis*, 1990, **84**(1): 49-53
- [39] Minihane AM, Khan S, Leigh-Firbank EC, Talmud P, Wright JW, Murphy MC, et al. ApoE polymorphism and fish oil supplementation in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**(8): 1990-997

(此文编辑 胡必利)