

## B 族 I 型清道夫受体基因外显子 1 多态性与冠心病、血脂水平的关系

任 宁, 郭绪昆, 刘玉洁, 畅晓燕, 丛洪良

(天津市胸科医院心内科, 天津市 300222)

[关键词] B 族 I 型清道夫受体; 基因多态性; 冠心病; 高密度脂蛋白胆固醇; 载脂蛋白 A I

[摘要] 目的 探讨 B 族 I 型清道夫受体(SR-B I)基因外显子 1 和内含子 5 单核苷酸多态性对中国天津地区汉族人群血脂水平和冠心病发病易感性的影响。方法 应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析方法,测定 370 例冠心病患者和 143 例正常对照者 SR-B I 基因外显子 1 的 AluI 酶切基因型及内含子 5 的 ApaI 酶切基因型,分析其与血脂水平、冠心病及冠状动脉造影结果的关系。结果 两组研究对象中内含子 5 均仅发现 CC 基因型。SR-B I 外显子 1 等位基因 G、A 频率在冠心病组和对照组分别为 0.988、0.012 和 0.997、0.003。基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。外显子 1 AluI 酶切多态性基因型频率、等位基因频率组间比较均无显著性差异( $P > 0.05$ )。在冠心病组男性患者中,外显子 1 基因多态性变异组(GA + AA 基因型亚组)的血清高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 A I 水平高于无变异组(GG 基因型亚组)。结论 SR-B I 基因外显子 1 多态性可能与中国天津汉族人群冠心病发病易感性及冠心病病变严重程度无关,但冠心病患者 SR-B I 基因外显子 1 A 等位基因可引起男性血清高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 A I 水平升高。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The Relationship Between Scavenger Receptor Class B Type I Polymorphisms with Blood Lipid and Coronary Heart Disease

REN Ning, GUO Xu-Kun, LIU Yu-Jie, CHANG Xiao-Yan, and CONG Hong-Liang

(Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China)

[KEY WORDS] Scavenger Receptor Class B Type I; Gene Polymorphism; Coronary Heart Disease; High Density Lipoprotein Cholesterol; Apolipoprotein A I

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship among scavenger receptor class B type I (SR-B I) single gene polymorphisms (exon 1 and intron 5), the risk of coronary heart disease (CHD) and blood lipid concentration in Tianjin Han Chinese population. **Methods** SR-B I exon 1 and intron 5 polymorphisms were genotyped in 370 CHD patients and 143 healthy adults undergoing coronary angiography by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). The concentrations of blood lipid were examined in all subjects. **Results** Intron 5 genotype was similar between two groups. SR-B I exon 1 allelic frequencies of G and A were 0.988, 0.012 and 0.997, 0.003 in CHD and control groups respectively. There was no significant difference between the distribution of AluI polymorphism and the allele frequency in CHD and control groups ( $P > 0.05$ ). Serum levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL) and apolipoprotein A I (ApoA I) in the GA + AA genotype subgroup was significantly higher than in GG genotype subgroup among CHD group male subjects ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The exon 1 polymorphism of SR-B I gene may not be associated with susceptibility to CHD and severity degrees of coronary lesions in Tianjin Han Chinese population, but A allele of SR-B I exon 1 can lead to the elevated HDL and ApoA I concentration in male CHD patients.

[收稿日期] 2013-10-22

[基金项目] 天津市卫生局科技基金资助项目(09ky31)

[作者简介] 任宁, 博士, 主治医师, 研究方向为冠心病与动脉硬化, E-mail 为 cnbwm@163.com。刘玉洁, 主任医师, 研究方向为冠心病与冠状动脉介入治疗, E-mail 为 Yujieliu2011@126.com。通讯作者郭绪昆, 硕士, 主任医师, 研究方向为冠心病与心血管急重症, E-mail 为 guoxukun2008@163.com。

B族I型清道夫受体(scavenger receptor class B type I, SR-B I)是能选择性介导胆固醇酯吸收的高密度脂蛋白受体<sup>[1]</sup>,并被证实是介导肝脏和肾上腺选择性吸收胆固醇酯的唯一分子,调节胆固醇逆转运的唯一靶点<sup>[2]</sup>。国内外已有研究证实了SR-B I单核苷酸多态性与血脂代谢<sup>[3]</sup>、餐后血脂反应<sup>[4,5]</sup>、糖尿病<sup>[6]</sup>、胰岛素抵抗<sup>[7]</sup>等有关。总结这些研究发现外显子1 G4A多态位点不仅对部分人群健康人群血脂有影响,还参与了糖尿病患者血脂代谢紊乱<sup>[8]</sup>。但目前SR-B I基因多态性与冠心病(coronary heart disease, CHD)的关系在人群中还尚未进行深入研究,因此本研究检测天津人群冠心病患者和正常人群的SR-B I基因外显子(exon)1 AluI酶和内含子(intron)5 ApaI酶切多态性,比较其分布差异,从而分析SR-B I基因多态性与冠心病、血脂水平之间的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

来自2010年10月至2011年10月我院心内科住院的天津地区汉族人群共588例,根据冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)结果分为两组:(1)冠心病组,共370例,男性218例,女性152例,平均年龄 $60.55 \pm 8.42$ 岁,行CAG确诊左前降支、左回旋支、右冠状动脉中至少1支血管内径狭窄 $\geq 50\%$ ;(2)对照组,共143例,男性51例,女性92例,平均年龄 $55.80 \pm 7.72$ 岁,行CAG检查排除冠心病者。以上患者均排除严重肝肾功能不全、非缺血性心肌病、瓣膜病、急性脑血管疾病(脑梗死、脑出血)、急性感染、创伤或手术2周内、恶性肿瘤、慢性结缔组织病、免疫性疾病、血液疾病患者。收集所有研究对象身高、体重、既往病史等临床资料。

### 1.2 基因型分析

受试者在行冠状动脉造影术前抽取股动脉血5 mL,枸橼酸钠抗凝,用改良的饱和酚氯仿法提取基因组DNA。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)基因分析法检测SR-B I外显子1、内含子5基因多态性。特异性扩增包含外显子1、内含子5目的片段。外显子1上游引物:5'-CCGGCGATGGGGCATAAAACCACT-3',下游引物:5'-CGCCAGCACAGCGCACAGTAGC-3';内含子5上游引物:5'-GCCAGAAATGTTTCAGAC-CAG-3',下游引物:5'-GCACCCTCTTCACGACAAAG-

3';序列由英维捷基(上海)贸易有限公司合成。PCR反应总体积25  $\mu$ L,其中包含2  $\times$  Taq PCR MasterMix 12.5  $\mu$ L,上下游引物各1.5  $\mu$ L, DNA模板3.0  $\mu$ L,双蒸水6.5  $\mu$ L。PCR反应条件为94 $^{\circ}$ C 5 min,94 $^{\circ}$ C 30 s,65 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 1 min,30次循环后72 $^{\circ}$ C 5 min。PCR扩增反应完成后,取5  $\mu$ L扩增产物;PCR扩增产物经1%琼脂糖凝胶电泳进行鉴定。外显子1采用的限制性内切酶为AluI[纽英伦生物技术(北京)有限公司],总反应体系还包括PCR扩增产物10  $\mu$ L,10  $\times$  NEBuffer4 2  $\mu$ L,37 $^{\circ}$ C水浴过夜(4~16 h);内含子5采用的限制性内切酶为ApaI[纽英伦生物技术(北京)有限公司],总反应体系还包括PCR扩增产物10  $\mu$ L,10  $\times$  NEBuffer4 2  $\mu$ L,牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)0.2  $\mu$ L,25 $^{\circ}$ C水浴过夜(4~16 h)。反应终止后产物经非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳鉴定酶切产物基因型。

### 1.3 血脂测定

受试者清晨空腹抽取静脉血4 mL,酶法检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、载脂蛋白A I(apoprotein A I, ApoA I)、ApoB、脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)],使用德国Merck公司的MEGA全自动生物化学分析仪以及北京中生生物技术公司生产的试剂盒测定。

### 1.4 统计学分析

计量资料符合正态分布的采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验;不符合正态分布的采用中位数(median, M)和四分位数间距(inter-quartile range, QR)表示,两组间比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料采用百分数(%)表示,组间的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验;按Haydy-Weinberg平衡法检测样本的群体代表性,以基因计数法计算冠心病组和对照组的基因型和等位基因频率。应用SPSS 16.0软件进行统计学分析。统计检测均取双侧界值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组SR-B I外显子1和内含子5基因多态性比较

两组研究对象中内含子5的PCR扩增产物片段长度为291 bp,包含ApaI酶切片段。CC基因型的扩增产物可被完全切断,电泳可见194、67、30 bp

3 种片段,本次实验仅可见 1 种基因型 CC 型,未见 CT、TT 基因型。对于外显子 1,PCR 扩增产物片段长度为 263 bp,GG 基因型的扩增产物不可被完全切断,电泳可见 263 bp 的片段,如有 G4→A 碱基突变,则产生 AluI 内切酶位点,消化后产生 192、71 bp 两个片段,基因型有 3 种:GG 型(263 bp 野生型)、GA 型(263、192、71 bp 杂合突变)、AA 型(192、71

bp 纯合突变)。本次实验中 CHD 组可见 GG、GA、AA 3 种基因型(图 1、图 2),而对照组仅见 GG、GA 两种基因型,未见 AA 基因型。经 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检测,所有基因型在 CHD 组和对照组中符合遗传平衡,具有群体代表性。CHD 组与对照组比较,SR-B I 外显子 1 基因型和等位基因分布频率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ;表 1)。

表 1. 两组 SR-B I 外显子 1 基因型和等位基因频率分布

Table 1. Distribution of SR-B I exon 1 genotype and allele frequency in two groups

分 组	例数	基因型(例)		等位基因频率	
		GG	GA + AA	G	A
对照组	143	142(99.3%)	1(0.7%)	99.7%	0.3%
冠心病组	370	360(97.3%)	10(2.7%)	98.8%	1.2%

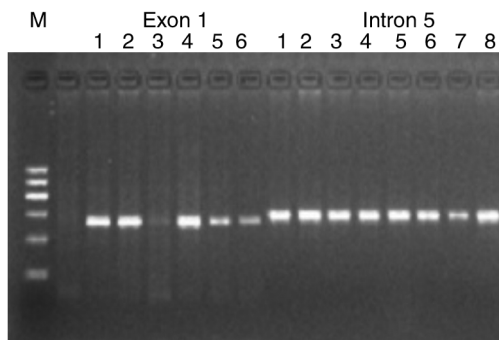


图 1. SR-B I 基因外显子 1 和内含子 5 PCR 扩增图谱

Figure 1. SR-B I gene exon 1 and intron 5 PCR amplification plot

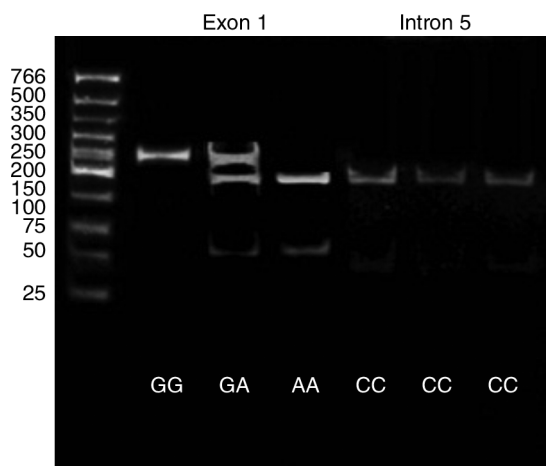


图 2. SR-B I 基因外显子 1 和内含子 5 基因多态性图谱

Figure 2. SR-B I gene exon 1 and intron 5 polymorphism plot

2.2 两组临床资料比较

冠心病组中男性、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史显著多于对照组( $P < 0.01$ ),空腹血糖(fasting serum glucose, FSG)、Lp(a)水平显著高于对照组( $P$

$< 0.01, P < 0.05$ ;表 2)。

表 2. 冠心病组与对照组临床资料比较

Table 2. Comparison of clinic data in the CHD group and the control group

项 目	对照组( $n = 143$ )	冠心病组( $n = 370$ )
年龄(岁)	55.80 ± 7.72	60.55 ± 8.42
男性(例)	51(35.7%)	218(58.9%) <sup>b</sup>
高血压病史(例)	66(46.2%)	234(63.2%) <sup>b</sup>
糖尿病病史(例)	21(14.7%)	108(29.2%) <sup>b</sup>
吸烟史(例)	59(40.6%)	263(71.4%) <sup>b</sup>
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	24.66 ± 2.90	25.16 ± 2.75
FSG( $\text{mmol}/\text{L}$ )	5.31 ± 0.99	5.80 ± 1.45 <sup>b</sup>
TC( $\text{mmol}/\text{L}$ )	4.84 ± 0.90	5.11 ± 0.93
TG( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.68 ± 1.42	1.74 ± 1.24
LDLC( $\text{mmol}/\text{L}$ )	2.88 ± 0.75	3.07 ± 0.79
HDLC( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.28 ± 0.26	1.19 ± 0.25
ApoA I( $\text{g}/\text{L}$ )	1.20 ± 0.18	1.14 ± 0.18
ApoB( $\text{g}/\text{L}$ )	1.13 ± 0.19	1.13 ± 0.22
Lp(a)( $\text{g}/\text{L}$ )	0.34 ± 0.25	0.38 ± 0.28 <sup>a</sup>

BMI:体质指数(body mass index)。a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ ,与对照组比较。

2.3 冠心病组 SR-B I 外显子 1 不同基因型间血脂、冠状动脉 Gensini 积分比较及其性别差异

冠心病组中 GA + AA 基因型亚组与 GG 基因型亚组相比,前者具有较高水平的 HDLC 和 ApoA I,均具有统计学意义( $P < 0.05$ );两组间冠状动脉积分无显著性差异( $P > 0.05$ )(表 3)。根据 CHD 组入选者性别不同,分别比较不同基因型间血脂的差异,结果提示男性 GA + AA 基因型的 HDLC、ApoA

I 水平显著高于 GG 基因型, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ; 表 4)。

表 3. 冠心病组 SR-B I 外显子 1 不同基因型亚组的血脂、冠状动脉 Gensini 积分比较

Table 3. Comparison of blood lipid levels and coronary Gensini integrals between SR-B I exon 1 genotype subgroups for patients with CHD

项 目	GG 基因型亚组 ( $n = 360$ )	GA + AA 基因型亚组 ( $n = 10$ )
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	24.80 ± 2.93	25.09 ± 3.81
TC (mmol/L)	5.00 ± 1.17	4.99 ± 1.46
TG (mmol/L)	1.51 ± 0.88	1.72 ± 1.21
LDLC (mmol/L)	2.99 ± 0.93	2.92 ± 0.87
HDLC (mmol/L)	1.16 ± 0.31	1.48 ± 0.44 <sup>a</sup>
ApoA I (g/L)	1.12 ± 0.20	1.28 ± 0.27 <sup>a</sup>
ApoB (g/L)	1.11 ± 0.28	1.25 ± 0.49
Lp(a) (g/L)	0.27 ± 0.40	0.25 ± 0.41
Gensini 积分	33.50 ± 53.50	47.00 ± 31.00

a 为  $P < 0.05$ , 与 GG 基因型亚组比较。

表 4. 冠心病组男性和女性 SR-B I 外显子 1 不同基因型的血脂比较

Table 4. Comparison of blood lipid levels between SR-B I exon 1 genotype subgroups in male and female patients with CHD

项 目	男性 ( $n = 218$ )		女性 ( $n = 152$ )	
	GG ( $n = 213$ )	GA + AA ( $n = 5$ )	GG ( $n = 147$ )	GA + AA ( $n = 5$ )
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	24.82 ± 2.59	25.18 ± 7.91	24.65 ± 3.52	25.00 ± 2.35
TC (mmol/L)	4.93 ± 1.18	5.14 ± 2.27	5.14 ± 1.28	4.73 ± 1.71
TG (mmol/L)	1.56 ± 0.87	1.21 ± 1.26	1.43 ± 0.89	1.74 ± 1.11
LDLC (mmol/L)	2.89 ± 0.78	3.02 ± 0.55	3.24 ± 1.17	2.68 ± 1.54
HDLC (mmol/L)	1.10 ± 0.27	1.53 ± 0.84 <sup>a</sup>	1.26 ± 0.33	1.25 ± 0.53
ApoA I (g/L)	1.08 ± 0.17	1.32 ± 0.70 <sup>a</sup>	1.18 ± 0.21	1.18 ± 0.22
ApoB (g/L)	1.09 ± 0.27	1.29 ± 0.60	1.16 ± 0.33	1.21 ± 0.58
Lp(a) (g/L)	0.27 ± 0.29	0.30 ± 0.44	0.28 ± 0.52	0.20 ± 0.41

a 为  $P < 0.05$ , 与 GG 基因型比较。

生型的对照大鼠相比, 能增加 2.2 倍总胆固醇水平, 增加的大部分是 HDL 颗粒中的胆固醇, 这些 HDL 颗粒较野生型大鼠中 HDL 颗粒大而且形状更加异形。尽管增加了血浆 HDLC 水平, 但是血浆 ApoA I 水平两组没有差别, 说明增加的 HDLC 归因于从 HDL 中选择性摄取胆固醇受损<sup>[12]</sup>。

SR-B I 外显子 1 基因多态性形成 3 种基因型,

### 3 讨 论

清道夫受体属于受体超家族, 具有广泛的配基识别谱, 主要识别包括高密度脂蛋白、化学修饰的如乙酰化低密度脂蛋白和氧化低密度脂蛋白等多聚阴离子。人类 B 族 I 型清道夫受体作为清道夫家族中的一型, 其基因片段由 Calvo 和 Vega 在 1993 年首先发现, 与 CD36 受体和 LIMPII 序列相似因而称为 CLA-1 (CD36 and LIMPII analogous 1)<sup>[9]</sup>。它定位于人类基因 12q24, 包含 13 个外显子和 12 个内含子, 基因长约 75 kb, 编码的蛋白含 509 个氨基酸<sup>[10]</sup>。

SR-B I 参与胆固醇的逆向转运过程<sup>[1]</sup>, HDL 中的胆固醇与其表面的 SR-B I 特异性结合后, 被选择性地摄入肝脏、肾上腺和卵巢组织细胞内, 被细胞摄取的胆固醇酯用以合成胆汁酸、类固醇激素等, 而失去胆固醇酯的 HDL 颗粒与 SR-B I 分离, 重新进入循环。研究表明将载有编码 SR-B I 基因的腺病毒整合到纯合子 LDL 受体缺陷小鼠, 诱导其 SR-B I 过量表达, 发现能减少粥样硬化斑块面积, 预防动脉粥样硬化的形成<sup>[11]</sup>。而 SR-B I 敲除大鼠与野

野生型纯合子 GG 型发生频率最高, 突变型杂合子 GA 型次之, 突变型纯合子 AA 型发生频率最低。等位基因以 G 常见, A 等位基因发生频率次之。SR-B I 基因外显子 1 多态性存在种族差异。本研究显示天津汉族人群 SR-B I 外显子 1 的 A 等位基因频率在冠心病组和对照组分别为 0.012、0.003, 而内含子 5 仅有 1 种基因型 CC 型。SR-B I 外显子 1 G4A



的突变率在中国湖北地区汉族人群<sup>[8]</sup>、南欧白人<sup>[3]</sup>和 Framingham 研究<sup>[6]</sup>中非糖尿病对照者分别为 0.108、0.117、0.116, Hong 等<sup>[13]</sup>对韩国 137 名冠心病患者和 124 名年龄匹配的对照组进行基因多态性研究,发现研究对象中没有 1 例存在 ApaI 或者 AluI 突变位点。

关于 SR-B I 外显子 1 基因多态性与冠心病、糖尿病关系国内外研究存在争议。Osgood 等<sup>[6]</sup>研究发现外显子 1 基因突变与 2 型糖尿病显著相关。廖丽娅等<sup>[8]</sup>研究提示,中国湖北地区人群糖尿病组 SR-B I 基因外显子 1 G4A 多态位点 A 等位基因与对照组无显著性差异。Yamada 等<sup>[14]</sup>对日本大规模人群进行心肌梗死候选基因的筛查研究中,发现 SR-B I G4A 多态位点与心肌梗死没有关联。本研究结果显示,SR-B I 基因外显子 1 AluI 酶切的基因型分布频率在 CHD 组和对照组无显著性差异,而且冠心病组 GA + AA 基因型亚组与 GG 基因型亚组相比,冠状动脉积分无显著性差异,因此推测 SR-B I 基因外显子 1 多态性与冠心病、冠状动脉病变程度可能没有关联。

但 SR-B I 外显子 1 多态性与血脂水平的关系在国内外大量研究中得到证实。Acton 等<sup>[3]</sup>发现南欧白人 SR-B I G4A 突变与男性 HDLC 增高和 LDL-C 降低有关。随后 Osgood 的研究<sup>[6]</sup>在糖尿病人群中发现 SR-B I G4A 位点的 A 等位基因与低 LDL-C、低 HDLC 和 HDLC 颗粒直径减少相关。中国湖北地区研究检测了 150 例 2 型糖尿病患者和 120 例糖耐量正常者 SR-B I 基因外显子 1 G4A 变异的基因型,发现两组中携带 A 等位基因的个体与 GG 基因型相比,均有着较低的 LDL-C 浓度,糖尿病组中携带 A 等位基因的患者有着较低的 HDLC 浓度<sup>[8]</sup>。West 等<sup>[15]</sup>研究发现高  $\alpha$  脂蛋白血症人群的 SR-B I 蛋白水平与 HDLC 水平和 HDL 颗粒大小呈负相关,与 HDLC 胆固醇酯摄取呈正相关,与脂蛋白水平无关,而外显子 1 第 2 位点携带点突变 A 等位基因者较携带野生型 G 等位基因者的 HDLC 的水平更低。本研究提示冠心病组 GA + AA 基因型比 GG 基因型有较高的 HDLC 水平,亦表明 SR-B I 外显子 1 G4A 突变的 A 等位基因可能通过削弱 SR-B I 蛋白表达,导致 HDLC 的胆固醇酯清除减少,血浆 HDLC 水平升高。HDLC 被视为人体内具有抗动脉粥样硬化的脂蛋白<sup>[16]</sup>,低水平的高密度脂蛋白是冠状动脉病变程度的独立预测因素<sup>[17]</sup>。我国的针对 35 ~ 64 岁队列人群的前瞻性研究显示<sup>[18]</sup>,与 HDLC  $\geq 1.56$  mmol/L 参照组相比,缺血性心血管病事件发病危险随

HDLC 水平的降低而增加。应用他汀类降脂药物后,LDLC 每降低 1 mmol/L,可减少 23% 的主要冠状动脉事件,但仍有 77% 的心血管残留风险未解决<sup>[19]</sup>。有研究表明<sup>[20]</sup>,HDLC 同 LDL-C 一样亦能被体内外多种因素氧化修饰而形成氧化 HDLC,从而使其抗动脉粥样硬化作用丧失甚至逆转。因此认为 HDL 的实际保护效应不仅取决于单纯的“量”(HDLC 的水平),还应考虑其抗动脉粥样硬化的“质”(抗动脉粥样硬化作用的强弱)<sup>[21]</sup>。虽然本研究中 A 等位基因的频率在冠心病与对照组之间无显著性差异,但我们推测 SR-B I 外显子 1 G4A 多态性可能与那些 HDL 正常或保持较高水平的人群仍然患有冠心病有关。另外,ApoA I 是 HDL 的主要载脂蛋白,其过度表达能够增加 HDLC 的水平,并能抑制动脉粥样硬化的进展,但其抗动脉粥样硬化作用并不依赖于 HDLC 的水平。亦有研究指出<sup>[22]</sup>,ApoA I 在脑梗死患者显著降低,且与 HDLC 水平无关。

Acton 的研究<sup>[3]</sup>显示 SR-B I 外显子 1 基因突变与男性 HDLC 升高和 LDL-C 降低有关,而在女性人群中无此现象。本研究中 SR-B I 外显子 1 突变以后的血脂效应在男女性别中也表现出了差异,其中 SR-B I 外显子 1 男性 GA + AA 基因型亚组 HDLC、ApoA I 显著高于 GG 基因型亚组,这与 Acton 等的研究结果一致。这种性别上的差异很难用遗传学解释,可能由于雌激素对 SR-B I 基因表达具有调控作用<sup>[23]</sup>;或是由于 SR-B I 对类固醇生成和激素的调节作用;或是研究样本量的关系导致性别构成比的不同而产生的一种偶然现象。

本研究提示 SR-B I 外显子 1 第 4 位点的点突变可能通过影响 SR-B I 蛋白的表达,导致 SR-B I 蛋白水平降低,削弱 HDLC 内胆固醇酯的逆转运,因而导致血浆 HDLC 浓度增高,选择性 HDL 胆固醇清除减少,但并未显示出 SR-B I 基因外显子 1 G $\rightarrow$ A 多态性对天津汉族人群冠心病易感性的影响。此结论尚需更大样本的病例对照研究加以验证。

#### [参考文献]

- [1] Hoekstra M, Van Berkel TJ, Van Eck M. Scavenger receptor B I: A multi-purpose player in cholesterol and steroid metabolism[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(47): 5916-924.
- [2] Out R, Hoekstra M, Spijkers JA, et al. Scavenger receptor class B type I is solely responsible for the selective uptake of cholesteryl esters from HDL by the liver and the adrenals

- in mice[J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(11): 2 088-095.
- [3] Acton S, Osgood D, Donoghue M, et al. Association of polymorphisms at the SR-B I gene locus with plasma lipid levels and body mass index in a white population[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(7): 1 734-743.
- [4] Perez-Martinez P, Ordovas JM, Lopez-Miranda J, et al. Polymorphism exon 1 variant at the locus of the scavenger receptor class B type I gene: influence on plasma LDL cholesterol in healthy subjects during the consumption of diets with different fat contents[J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77(4): 809-813.
- [5] Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Ordovas JM, et al. Postprandial lipemia is modified by the presence of the polymorphism present in the exon 1 variant at the SR-B I gene locus[J]. *J Mol Endocrinol*, 2004, 32(1): 237-245.
- [6] Osgood D, Corella D, Demissie S, et al. Genetic variation at the scavenger receptor class B type I gene locus determines plasma lipoprotein concentrations and particle size and interacts with type 2 diabetes: the Framingham study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(6): 2 869-879.
- [7] Perez-Martinez P, Perez-Jimenez F, Bellido C, et al. A polymorphism exon 1 variant at the locus of the scavenger receptor class B type I (SCARB1) gene is associated with differences in insulin sensitivity in healthy people during the consumption of an olive oil-rich diet[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(4): 2 297-300.
- [8] 廖丽娅, 徐焱成. SR-B I 基因 Gly4Ser 多态性对 2 型糖尿病血脂的影响[J]. *医学新知杂志*, 2005, 15(1): 27-29.
- [9] Calvo D, Vega MA. Identification, primary structure, and distribution of CLA-1, a novel member of the CD36/LIMPII gene family [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268 ( 25 ): 18 929-935.
- [10] Cao G, Garcia CK, Wyne KL, et al. Structure and localization of the human gene encoding SR-B I/CLA-1: Evidence for transcriptional control by steroidogenic factor 1 [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(52): 33 068-076.
- [11] Ueda Y, Royer L, Gong E, et al. Lower plasma levels and accelerated clearance of high density lipoprotein (HDL) and non-HDL cholesterol in scavenger receptor class B type I transgenic mice[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(11): 7 165-171.
- [12] Rigotti A, Trigatti BL, Penman M, et al. A targeted mutation in the murine gene encoding the high density lipoprotein (HDL) receptor scavenger receptor class B type I reveals its key role in HDL metabolism[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(23): 12 610-615.
- [13] Hong SH, Kim YR, Yoon YM, et al. Association between Hae III polymorphism of scavenger receptor class B type I gene and plasma HDL cholesterol concentration [J]. *Ann Clin Biochem*, 2002, 39(Pt 5): 478-481.
- [14] Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347 ( 24 ): 1 916-923.
- [15] West M, Greason E, Kolmakova A, et al. Scavenger receptor class B type I protein as an independent predictor of high-density lipoprotein cholesterol levels in subjects with hyperalphalipoproteinemia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1 451-457.
- [16] Gotto AM, Brinton EA. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report and update[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(5): 717-724.
- [17] 龚丽英, 彭丽萍, 江凤林, 等. 多个危险因素对冠状动脉粥样硬化性心脏病的预测价值[J]. *中国医师杂志*, 2013, 15(9): 1 170-173.
- [18] 刘群, 赵冬, 王薇, 等. 高密度脂蛋白胆固醇与心脑血管病相关性前瞻研究[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47 ( 4 ): 272-276.
- [19] 赵水平. 血脂与动脉粥样硬化及其干预新动向[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(3): 169-171.
- [20] Navab M, Ananthramiah GM, Reddy ST, et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL[J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(6): 993-1 007.
- [21] 苑聪, 吴洁. 高密度脂蛋白胆固醇与心血管剩余风险 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(11): 1 045-050.
- [22] 张真, 王琴, 张毅, 等. 超敏 C 反应蛋白、血脂、尿酸水平与脑梗死的关系研究 [J]. *中国医师杂志*, 2011, 13(2): 255-257.
- [23] Chiba-Falek O, Nichols M, Suchindran S, et al. Impact of gene variants on sex-specific regulation of human scavenger receptor class B type I (SR-B I) expression in liver and association with lipid levels in a population-based study[J]. *BMC Med Genet*, 2010, 11(1): 9-20.

(此文编辑 曾学清)