

载脂蛋白 C3 基因 rs5128 多态性与不同体质指数冠心病患者血脂水平及冠状动脉狭窄程度的相关性

张井潇¹, 吕湛², 王艳玫², 杨阳³, 欧阳肖肖⁴, 宋永砚⁵

(川北医学院 1.第二附属医院内科; 2.附属医院心内科; 3.临床医学系 2013 级; 4.医学检验系 2013 级; 5.基础医学院生化教研室, 四川省南充市 637000)

[关键词] 载脂蛋白 C3; 多态性; 冠心病; 冠状动脉狭窄; rs5128

[摘要] **目的** 探讨中国汉族人群载脂蛋白 C3 (ApoC3) 基因 rs5128 多态性与不同体质指数 (BMI) 冠心病 (CHD) 患者血脂水平及冠状动脉狭窄程度的相关性。**方法** 根据 BMI 将 312 例 CHD 患者分为正常体重组 (205 例) 和超重/肥胖组 (107 例)。收集所有患者的生理生化资料和冠状动脉造影数据, 采用 Gensini 评分法评价 CHD 患者的冠状动脉狭窄程度。提取外周血白细胞 DNA 并应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性法对 ApoC3 rs5128 多态性分型。**结果** 超重/肥胖组体重、BMI、高血压患病率、甘油三酯 (TG)、脂蛋白 a、TG/高密度脂蛋白胆固醇 (HDL)、总胆固醇 (TC)/HDL、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL)/HDL 和载脂蛋白 B100 (ApoB100)/载脂蛋白 AI (ApoA I) 水平高于正常体重组, HDL 和 ApoA I 水平低于正常体重组 ($P < 0.05$)。在正常体重组中, G 等位基因携带者高血压患病率显著高于 CC 基因型患者 ($P < 0.05$); 在超重/肥胖组中, G 等位基因携带者 TG 和 TG/HDL 水平显著高于 CC 基因型患者 ($P < 0.05$)。在正常体重组和超重/肥胖组中, rs5128 多态性基因型和等位基因频率在不同冠状动脉狭窄程度亚组中的分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 在超重/肥胖 CHD 患者中, rs5128 多态性 G 等位基因与血浆 TG 和 TG/HDL 水平升高显著相关, 但与冠状动脉狭窄程度无明显关联。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Relationship between the ApoC3 rs5128 polymorphism and plasma lipid levels and the severity of coronary stenosis in coronary heart disease patients with different body mass index

ZHANG Jing-Xiao¹, LU Zhan², WANG Yan-Mei², YANG Yang³, OU-YANG Xiao-Xiao⁴, SONG Yong-Yan⁵

(1. Department of Internal Medicine, the Second Affiliated Hospital; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital; 3. Grade 2013, College of Clinical Medicine; 4. Grade 2013, College of Laboratory Medicine; 5. Department of Biochemistry, College of Preclinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[KEY WORDS] Apolipoprotein C3; Polymorphism; Coronary heart disease; Coronary stenosis; rs5128

[ABSTRACT] **Aim** The aim of the study was to investigate the relationship between the ApoC3 rs5128 polymorphism and plasma lipid levels and the severity of coronary stenosis in the coronary heart disease (CHD) patients with different body mass index (BMI) in Chinese Han population. **Methods** Three hundred and twelve CHD patients were divided into healthy weight group (205 patients) and overweight/obese group (107 patients). Physiological, biochemical and coronary angiographical data were collected for all patients. The severity of coronary stenosis was assessed by the Gensini scoring system. Genome DNA was extracted from peripheral blood leucocytes and the genotypes of the ApoC3 rs5128 polymorphism were determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method.

Results The overweight/obese patients had higher weight, BMI, prevalence of hypertension, triglyceride (TG), lipoprotein (a), TG/high-density lipoprotein cholesterol (HDL), total cholesterol (TC)/HDL, low-density lipoprotein cholesterol (LDL)/HDL and apolipoprotein B100 (ApoB100)/apolipoprotein AI (ApoA I), and lower HDL and ApoA I

[收稿日期] 2016-09-13

[修回日期] 2016-10-17

[基金项目] 四川省教育厅重点项目 (17ZA0172); 川北医学院科研创新团队项目 (CBY13-TD02)

[作者简介] 张井潇, 硕士, 研究方向为心血管临床, E-mail 为 313341049@qq.com。通讯作者宋永砚, 博士, 硕士生导师, 研究方向为脂代谢紊乱与动脉粥样硬化, E-mail 为 songyongyan2014@foxmail.com。

than the patients with healthy weight ($P < 0.05$). In healthy weight group, the G carriers had higher prevalence of hypertension than the patients with the CC genotype ($P < 0.05$). In overweight/obese group, the G carriers had higher levels of TG and TG/HDL than the patients with the CC genotype ($P < 0.05$). In healthy weight group and overweight/obese group, there were no significant differences in the distributions of the genotypes or alleles of the rs5128 polymorphism among the tertiles of the Gensini scores. **Conclusion** The ApoC3 rs5128 polymorphism is significantly associated with plasma TG and TG/HDL levels, but not with the severity of CHD.

高脂血症 (hyperlipidemia) 是冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的主要危险因素, 约占人群归因危险度的 50%^[1]。高脂血症一般是指血浆甘油三酯 (triglycerides, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 和载脂蛋白 B100 (apolipoprotein B100, ApoB100) 升高, 和/或高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 和载脂蛋白 AI (apolipoprotein AI, ApoAI) 降低^[2]。脂蛋白比值以冠心病危险因素 (TG、TC、LDLC 或 ApoB100) 作为分子, 保护性因素 (HDLC 或 ApoAI) 作为分母, 能综合反映个体的心血管风险。本课题组在前期研究中发现脂蛋白比值 (包括 TG/HDL、TC/HDL、LDLC/HDL 和 ApoB100/ApoAI) 在预测 CHD 的发生发展及预后方面可能优于单项血脂指标^[3-4]。

载脂蛋白 C3 (apolipoprotein C3, ApoC3) 是富含 TG 脂蛋白 (triglyceride-rich lipoproteins, TRLs) 的重要载脂蛋白, 参与 TG 代谢调节, 也影响其他脂质水平^[5-6]。ApoC3 内部及周围的一些遗传变异位点对该基因的表达及血脂水平有重要影响。ApoC3 内含多个变异位点, rs5128 位点位于该基因的 3' 端非翻译区 (3'UTR), 研究显示次要等位基因 G 与血浆 ApoC3、TG、TC、LDLC 升高与 CHD 发病风险增加相关联^[7-8], 但是否该位点也与 CHD 患者的体质指数存在交互作用, 共同影响 CHD 患者的血脂水平以及冠状动脉狭窄程度还未见报道。本研究以 312 例 CHD 患者为研究对象, 探讨中国汉族人群中 ApoC3 rs5128 多态性位点与体质指数的交互作用对 CHD 患者血脂水平及冠状动脉狭窄程度的影响, 为 CHD 的基因诊断和基因治疗提供理论基础。

1 资料和方法

1.1 对象和分组

所有研究对象为经冠状动脉造影证实为 CHD 的患者 312 例, 于 2014 年 4 月至 2015 年 7 月期间在川北医学院附属医院内科住院治疗。测定研究对象的身高和体重, 计算体质指数 (BMI), BMI 为体重

(kg) 除以身高 (m) 的平方。根据美国国家胆固醇教育计划 (NCEP) 专家委员会对成人超重和肥胖定义为: BMI ≥ 25 kg/m² 为超重, BMI ≥ 30 kg/m² 为肥胖^[2], 将研究对象分为正常体重组和超重/肥胖组, 其中正常体重组 205 例, 平均年龄 65.02 ± 8.69 岁; 超重/肥胖组 107 例, 平均年龄 63.94 ± 9.16 岁。所有研究对象均为无血缘关系的汉族人群。

1.2 临床资料收集

通过相关生理生化检查, 获得高血压、糖尿病、TG、TC、HDL、LDLC、ApoB100、ApoAI、脂蛋白 a [lipoprotein (a), Lp(a)] 等临床资料, 计算血脂比值 TG/HDL、TC/HDL、LDLC/HDL 和 ApoB100/ApoAI。

1.3 冠心病诊断及冠状动脉狭窄程度评价

在对患者疾病史和生理生化指标不知情的情况下, 由两名经验丰富的心内科医生对受试者行冠状动脉造影术。按 Judkins 法进行, 在右冠状动脉设定至少 2 个观测点, 左冠状动脉系统设定至少 4 个观测点。冠状动脉造影仪采用飞利浦 Allura Xper FD20。至少 1 支主要冠状动脉分支的管腔狭窄程度在 50% 以上者诊断为 CHD, 正常冠状动脉者和轻微狭窄者 (小于 50%) 归为对照组。冠状动脉狭窄程度评价采用 Gensini 评分系统^[9]。在这个系统中, 按冠状动脉重要程度和管腔狭窄程度分别进行赋值, 乘积并加权得到患者的 Gensini 得分, 比如, 管腔狭窄程度为 1% ~ 25% 时赋值 1 分, 26% ~ 50% 时赋值 2 分, 51% ~ 75% 时赋值 4 分, 76% ~ 90% 时赋值 8 分, 91% ~ 99% 时赋值 16 分, 完全闭塞时赋值 32 分。每个分值再乘以该段血管按重要程度赋予的分值, 比如, 左主干 (LM) 为 5.0 分; 前降支 (LAD) 和左回旋支 (LCX) 近端为 2.5 分, 中段为 1.5 分, 远段为 1.0 分; 右冠状动脉各段均为 1.0 分。最后加权得到患者的 Gensini 得分。

1.4 ApoC3 rs5128 多态性分析

1.4.1 DNA 提取 基因组 DNA 分离自外周血白细胞, 采用 TIANGEN 公司的全血 DNA 提取试剂盒进行提取, 操作过程按试剂盒说明书进行。

1.4.2 聚合酶链反应扩增反应 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 扩增含有 ApoC3

rs5128 多态性位点的 DNA 片段。引物序列由上海生工合成,正向引物为 5'-GGT GAC CGA TGG CTT CAG TTC CCT GA-3',反向引物为 5'-CAG AAG GTG GAT AGA GCG CTG GCC-3'。PCR 反应体系为 25 μ L,其中 DNA 模板 1 μ L,上游和下游引物各 1 μ L,2 \times PCR TaqMix 12.5 μ L,ddH₂O 9.5 μ L。PCR 扩增程序为,95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min;35 次循环(95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,59 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s);72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min。

1.4.3 限制性核酸内切酶分析 rs5128 位点酶切反应体系(10 μ L):PCR 产物 3 μ L,SstI 内切酶(NEB)5 U,10 \times NEB 缓冲液 1 μ L,ddH₂O 补至 10 μ L。37 $^{\circ}$ C 酶切过夜,3%琼脂糖凝胶电泳和溴乙锭-紫外显色鉴定基因型。

1.5 统计学方法

采用 SPSS13.0 软件进行统计分析。所有数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。不符合正态分布的计量资料如 TG、Lp(a)等,进行对数转换后纳入统计分析。采用 χ^2 检验比较正常体重组与超重/肥胖组之间、CC 基因型与 G 等位基因携带者之间、同一基因型不同体质指数之间计数资料的差异。采用 χ^2 检验比较不同冠状动脉狭窄程度亚组之间 rs5128 基因型和等位基因频率分布差异。采用单因素方差分析(One-way ANOVA)比较正常体重组与超重组之间、CC 基因型与 G 等位基因携带者之间、同一基因型不同体质指数之间计量资料的差异。采用 Hardy-Weinberg 平衡检验研究群体的代表性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常体重组与超重/肥胖组临床资料比较

如表 1 所示,超重/肥胖组体重、BMI、高血压患病率、TG、Lp(a)、TG/HDLC、TC/HDLC、LDLC/HDLC 和 ApoB100/ApoA I 水平高于正常体重组,HDLC 和 ApoA I 水平低于正常体重组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。年龄、男性比例、糖尿病患病率、TC、LDLC 和 ApoB100 水平在两组之间差异无统计学意义。超重/肥胖人群心血管危险因素较正常体重组明显增多。

2.2 正常体重组和超重/肥胖组中 ApoC3 rs5128 多态性基因型及等位基因频率分布

ApoC3 rs5128 位点位于 ApoC3 基因的 3'UTR,对该区的扩增片段总长度为 428 bp。多态性位点由胞嘧啶(C)变异成鸟嘌呤(G)生成,变异后产生限

表 1. 研究人群的临床特征

Table 1. Clinical characteristics of the study population

变量	正常体重组 (n=205)	超重/肥胖组 (n=107)
非脂指标		
年龄(岁)	65.02 \pm 8.69	63.94 \pm 9.16
男性[例(%)]	134 (65.4)	66 (61.7)
体重(kg)	58.99 \pm 7.19	71.04 \pm 7.77 ^a
体质指数(kg/m ²)	22.30 \pm 1.88	27.64 \pm 2.48 ^a
高血压[例(%)]	104(50.7)	71(66.4) ^a
糖尿病[例(%)]	29(14.1)	22(20.6)
血脂指标		
TG(mmol/L)	1.43 \pm 0.79	1.88 \pm 1.73 ^a
TC(mmol/L)	4.14 \pm 1.12	4.20 \pm 1.21
LDLC(mmol/L)	2.57 \pm 0.85	2.70 \pm 0.98
HDLC(mmol/L)	1.02 \pm 0.24	0.93 \pm 0.21 ^a
ApoA I(g/L)	1.06 \pm 0.19	1.01 \pm 0.21 ^a
ApoB100(g/L)	0.78 \pm 0.26	0.82 \pm 0.29
Lp(a)(mg/L)	281.0 \pm 298.2	370.6 \pm 392.3 ^a
TG/HDLC	1.53 \pm 1.04	2.20 \pm 2.10 ^a
TC/HDLC	4.18 \pm 1.16	4.69 \pm 1.47 ^a
LDLC/HDLC	2.61 \pm 0.92	3.03 \pm 1.25 ^a
ApoB100/ApoA I	0.76 \pm 0.27	0.88 \pm 0.54 ^a

a 为 $P<0.05$,与正常体重组比较。

制酶 SstI 的识别序列(5'-GAGCT[↓] C-3')和切割位点。C 为主要等位基因,G 为次要等位基因。酶切后的电泳图谱上,CC 基因型仅有 428 bp 1 个片段;CG 基因型含有 159、269 和 428 bp 3 个片段;GG 基因型含有 159 和 269 bp 2 个片段(图 1)。正常体重组和超重/肥胖组基因型及等位基因频率分布如表 2 所示,基因型频率和等位基因频率在两组之间差异均无统计学意义,说明 ApoC3 rs5128 多态性与体质指数没有相关性。研究群体的基因型频率分布符合 Hardy-Weinberg 定律($\chi^2 = 0.007$, $P = 0.933$),提示本研究群体具有一定的代表性。

2.3 ApoC3 rs5128 多态性基因型之间临床资料比较

ApoC3 rs5128 基因型之间临床资料比较结果如表 3 所示,在超重/肥胖组中,G 等位基因携带者 TG 和 TG/HDLC 水平高于 CC 基因型受试者,差异有统计学意义($P<0.05$);在正常体重组中,G 等位基因

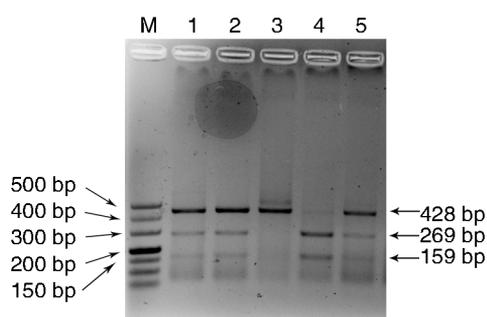


图 1. 含 ApoC3 rs5128 位点片段的限制性内切酶谱 M 为标准分子量 DNA; 3 为 CC 基因型; 1、2 和 5 为 CG 基因型; 4 为 GG 基因型。

Figure 1. Gel electrophoresis of the PCR products containing the rs5128 polymorphism of ApoC3 after digested by SstI

表 2. 正常体重组和超重/肥胖组中 ApoC3 rs5128 多态性基因型及等位基因频率分布

Table 2. Genotype and allele frequencies of the ApoC3 rs5128 polymorphism in healthy weight group or overweight/obese group

多态性位点	正常体重组 (n=205)	超重/肥胖组 (n=107)	χ^2 和 P 值
基因型[例(%)]			
CC	100 (48.8)	64 (59.8)	$\chi^2 = 3.64$ $P = 0.16$
CG	87 (42.4)	37 (34.6)	
GG	18 (8.8)	6 (5.6)	
等位基因			
C	0.70	0.77	$\chi^2 = 3.55$ $P = 0.06$
G	0.30	0.23	

表 3. 不同 ApoC3 rs5128 基因型 CHD 患者的临床特征和血脂水平

Table 3. Demographic characteristics and lipid levels of the CHD patients according to the ApoC3 rs5128 genotypes

变量	正常体重组		超重肥胖组	
	CC 基因型(n=100)	G 携带(n=105)	CC 基因型(n=64)	G 携带(n=43)
非脂指标				
年龄(岁)	65.81 ± 8.19	64.27 ± 9.12	62.97 ± 9.17 ^b	65.40 ± 9.06
体重(kg)	58.97 ± 7.26	59.01 ± 7.16	71.92 ± 7.76 ^b	69.72 ± 7.67 ^b
体质指数(kg/m ²)	22.34 ± 1.87	22.26 ± 1.89	27.82 ± 2.48 ^b	27.37 ± 2.47 ^b
高血压[例(%)]	45 (45.0)	59 (56.2) ^a	43 (67.2) ^b	28 (65.1)
糖尿病[例(%)]	15 (15.0)	14 (13.3)	12 (18.8)	10 (23.3)
血脂指标				
TG (mmol/L)	1.40 ± 0.79	1.46 ± 0.79	1.56 ± 1.05	2.35 ± 2.34 ^{ab}
TC (mmol/L)	4.16 ± 1.22	4.11 ± 1.03	4.14 ± 1.13	4.30 ± 1.34
LDLC (mmol/L)	2.61 ± 0.92	2.52 ± 0.78	2.63 ± 0.94	2.79 ± 1.05
HDLC (mmol/L)	1.01 ± 0.26	1.03 ± 0.23	0.93 ± 0.22 ^b	0.93 ± 0.21 ^b
ApoA I (g/L)	1.05 ± 0.21	1.08 ± 0.17	1.01 ± 0.19	1.03 ± 0.22
ApoB100 (g/L)	0.78 ± 0.26	0.78 ± 0.25	0.83 ± 0.30	0.82 ± 0.28
Lp(a) (mg/L)	304.5 ± 313.7	258.7 ± 282.3	385.8 ± 419.8	347.4 ± 350.0
TG/HDLC	1.55 ± 1.15	1.51 ± 0.93	1.84 ± 1.48	2.75 ± 2.70 ^{ab}
TC/HDLC	4.26 ± 1.24	4.10 ± 1.07	4.61 ± 1.43	4.80 ± 1.54 ^b
LDLC/HDLC	2.70 ± 0.99	2.53 ± 0.85	2.96 ± 1.23	3.13 ± 1.29 ^b
ApoB100/ApoA I	0.77 ± 0.29	0.74 ± 0.24	0.86 ± 0.42	0.90 ± 0.69 ^b

a 为 $P < 0.05$, 与 CC 基因型比较; b 为 $P < 0.05$, 与正常体重组内相同基因型比较。

携带者高血压患病率高于 CC 基因型受试者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。G 等位基因与血浆 TG 水平仅在超重/肥胖患者组中显著相关, 在正常体重组中的相关性无统计学意义, 说明 rs5128 多态性位点与体质指数存在交互作用, 共同调节血脂水平。与正常体重组 CC 基因型患者比较, 超重/肥胖组 CC 基因型患者年龄和 HDLC 水平降低, 体重、BMI 和高血压患病率升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与正常体重组 G 等位基因携带者比较, 超重/肥胖组 G 等位基因携带者体重、BMI、TG、TG/HDLC、TC/HDLC、LDLC/HDLC 和 ApoB100/ApoA I 水平升高, HDLC 降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 ApoC3 rs5128 多态性与 CHD 患者冠状动脉狭窄程度的相关性

Gensini 得分按三分位数分组法将正常体重组和超重/肥胖组各分为 3 个亚组: 正常体重组低度狭窄组 2.0~10.2 分, 中度狭窄组 11.0~34.0 分, 高度狭窄组 36.0~191.0 分; 超重/肥胖组低度狭窄组 2.0~10.0 分, 中度狭窄组 11.5~43.0 分, 高度狭窄组 44.0~166.4 分。如图 2 所示, rs5128 多态性基因型和等位基因频率在正常体重组和超重/肥胖组内各亚组之间分布差异无统计学意义。虽然 rs5128 多态性在超重/肥胖 CHD 患者中与 TG 水平显著相关, 但与冠状动脉狭窄程度不相关, 说明血浆高 TG 水平不是造成冠状动脉狭窄的决定性因素。

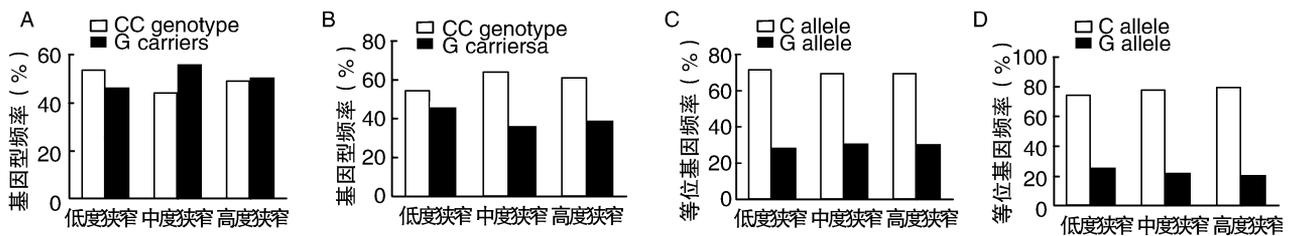


图 2 正常体重组和超重/肥胖组中 ApoC3 rs5128 多态性与冠状动脉狭窄程度的相关性 A 和 C 为正常体重组; B 和 D 为超重/肥胖组。

Figure 2. Association between the ApoC3 rs5128 polymorphism and the severity of CHD in healthy weight and overweight/obese patients

3 讨论

ApoC3 是乳糜微粒、中间密度脂蛋白 (IDL) 和极低密度脂蛋白 (VLDL) 中 TG 分解代谢的主要负调控因子,其在血浆中抑制这些富含 TG 脂蛋白的清除,导致血浆 TG 水平升高,以及其他脂质水平紊乱。与正常人比较,高甘油三酯血症 (HTG) 患者 ApoC3 血浆浓度显著增高, VLDL 中 ApoC3 分子数显著增多^[10]。在小型猪体内过表达 ApoC3 引起 HTG^[11];而该基因敲除后血浆 TG 水平显著降低^[12]。Pollin 等^[5] 报道在美国阿米细人群中, ApoC3 第 55 位核苷酸存在 C→T 变异,变异后第 19 位遗传密码由精氨酸密码子变成终止密码子 (R19X),变异携带者血浆 ApoC3 浓度降低一半,其空腹及餐后 TG 水平也显著降低。ApoC3 R19X 变异人群在血浆 ApoC3 和 TG 下降的同时,血管造影显示冠状动脉硬化率显著低于对照人群^[5]。一般认为, HDL 是 CHD 的保护性因素。然而, Jensen 等^[13] 研究发现不含 ApoC3 的 HDL 与 CHD 呈负相关,而含有 ApoC3 的 HDL 却与 CHD 呈正相关性。除了通过升高血浆 TG 水平、间接导致动脉粥样硬化外, ApoC3 对动脉粥样硬化的形成还有直接作用。研究显示, ApoC3 可促进循环血单核细胞与血管内皮细胞发生黏附,用 ApoC3 处理单核细胞系 THP-1 后,其与血管内皮细胞的黏附效应显著增强,且有剂量效应^[14]。

ApoC3 位于人 11 号染色体长臂上,全长 5.1 kB,由 4 个外显子和 3 个内含子组成。在 ApoC3 内部及周围存在多个遗传变异位点,其中位于 3' 端非翻译区的 rs5128 位点与血脂的关系最为密切^[7,15-16],也有报道该位点与 CHD 发病显著相关^[17-18]。但是,国内外较少有研究去探讨该位点是否与 CHD 患者的冠状动脉病变程度相关,更没有研究探讨该位点与体质指数的交互作用对 CHD 患者

血脂水平以及冠状动脉狭窄程度的影响。本研究以中国汉族 CHD 患者为研究对象,发现 rs5128 位点与体质指数存在相互作用共同影响血脂水平,但在正常体重和超重/肥胖 CHD 患者中,该位点与冠状动脉狭窄程度均没有显著相关性。

在超重/肥胖组中, G 等位基因携带者 TG 和 TG/HDL 水平显著高于 CC 基因型患者;而在正常体重组中,所有血脂指标在基因型之间差异无统计学意义,提示超重/肥胖个体中一些能结合 ApoC3 3' UTR 的调节因子 (比如 miRNA) 水平可能发生了变化,与 3' UTR 中 rs5128 多态性发生相互作用,共同调节血浆 TG 水平。在青少年中,宋永砚等^[19] 按体质指数从低到高将 723 名健康青少年分为 4 组,发现在体质指数最高组中 rs5128 多态性与血浆 TG 水平显著相关,从 CC 基因型、CG 基因型到 GG 基因型血浆 TG 水平依次递增。结合本研究结果,体质指数与 rs5128 多态性发生交互作用,共同调节血脂水平不仅在中老年人中存在,在青少年中也存在。Couillard 等^[20] 也发现在高加索肥胖症患者中, rs5128 多态性 G 等位基因携带者血浆 TG 水平较 CC 基因型显著升高,这与本研究结果一致。

在本研究中,虽然发现超重/肥胖组中 rs5128 位点与血浆 TG 和 TG/HDL 水平相关联,但没有发现该位点与 CHD 严重程度相关。本课题组前期对该多态性位点与血脂及 CHD 发病风险进行了大量的探索,通过 Meta 分析发现, G 等位基因与血浆 ApoC3、TG、TC、LDL 升高显著关联^[7],在高加索人和阿拉伯人中与 CHD 发病风险升高显著关联,在亚洲人中的相关性没有统计学意义^[8]。结合本研究结果提示, rs5128 位点与血脂及 CHD 风险在高加索人和阿拉伯人中相关性较强;而在中国人中, rs5128 位点在一定程度上影响血浆 TG 水平,对 BMI 较高的人群影响较为显著,但对 CHD 及冠状动脉狭窄程度的影响较小。rs5128 位点与 CHD 冠状动脉狭窄

程度之间的关系还有待进一步探讨。

综上,在中国汉族 CHD 患者中, ApoC3 rs5128 多态性与 BMI 存在交互作用,共同影响血浆 TG 和 TG/HDL-C 水平,但 rs5128 多态性对 CHD 患者冠状动脉狭窄程度无明显影响。

[参考文献]

- [1] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study [J]. *Lancet*, 2004, 364(9438): 937-952.
- [2] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report [J]. *Circulation*, 2002, 106(25): 3143-421.
- [3] Li Zhu, Zhan Lu, Liren Zhu, et al. Lipoprotein ratios are better than conventional lipid parameters in predicting coronary heart disease in Chinese Han people [J]. *Kardiol Pol*, 2015, 73(10): 723-730.
- [4] Song YY, Yang Y, Zhang JX, et al. The apoB100/apoA I ratio is independently associated with the severity of coronary heart disease: a cross sectional study in patients undergoing coronary angiography [J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 14(1): 150.
- [5] Pollin TI, Damcott CM, Shen H, et al. A null mutation in human ApoC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection [J]. *Science*, 2008, 322(5908): 1702-705.
- [6] 靳景璐, 李建军, 郭远林. 载脂蛋白 C III 的研究现状 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(10): 1064-068.
- [7] Song YY, Zhu LR, Richa M, et al. Associations of the ApoC3 rs5128 polymorphism with plasma ApoC3 and lipid levels: a meta-analysis [J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14(1): 32.
- [8] 宋永砚, 冯艳萍, 邓小冬, 等. 载脂蛋白 C III 基因 Sst I 多态性与冠心病及血浆甘油三酯水平关联的 Meta 分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(7): 726-735.
- [9] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606.
- [10] Batal R, Tremblay M, Barrett PH, et al. Plasma kinetics of apoCIII and apoE in normolipidemic and hypertriglyceridemic subjects [J]. *J Lipid Res*, 2000, 41(5): 706-718.
- [11] Wei J, Ouyang H, Wang Y, et al. Characterization of a hypertriglyceridemic transgenic miniature pig model expressing human apolipoprotein CIII [J]. *FEBS J*, 2012, 279(1): 91-99.
- [12] Gerritsen G, Rensen PC, Kypreos KE, et al. ApoC-III deficiency prevents hyperlipidemia induced by apoE overexpression [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(7): 1466-473.
- [13] Jensen MK, Rimm EB, Furtado JD, et al. Apolipoprotein C-III as a potential modulator of the association between hdlcholesterol and incident coronary heart disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(2): 184-185.
- [14] Kawakami A, Aikawa M, Libby P, et al. Apolipoprotein C III in apolipoprotein B lipoproteins enhances the adhesion of human monocytic cells to endothelial cells [J]. *Circulation*, 2006, 113(5): 691-700.
- [15] Olivieri O, Stranieri C, Bassi A, et al. ApoCIII gene polymorphisms and risk of coronary artery disease [J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(9): 1450-457.
- [16] Stancáková A, Baldaufová L, Javorsky M, et al. Effect of gene polymorphisms on lipoprotein levels in patients with dyslipidemia of metabolic syndrome [J]. *Physiol Res*, 2006, 55(5): 483-490.
- [17] Zhang JZ, Xie X, Ma YT, et al. Association between apolipoprotein C-III gene polymorphisms and coronary heart disease: a meta-analysis [J]. *Aging Dis*, 2016, 7(1): 36-44.
- [18] Lin B, Huang Y, Zhang M, et al. Association between apolipoprotein C3 Sst I, T-455C, C-482T and C1100T polymorphisms and risk of coronary heart disease [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(1): e004156.
- [19] 宋永砚, 龚仁蓉, 张珍, 等. 载脂蛋白 C III 基因多态性对不同体质指数青少年血脂水平的影响 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2015, 46(1): 65-70.
- [20] Couillard C, Vohl MC, Engert JC, et al. Effect of apoCIII gene polymorphisms on the lipoprotein-lipid profile of viscerally obese men [J]. *J Lipid Res*, 2003, 44(5): 986-993.

(此文编辑 朱雯霞)