

## 脂联素基因多态性与冠心病研究进展

贾爱梅<sup>1</sup>, 陈开<sup>1</sup>, 宋永砚<sup>2</sup>

(1. 川北医学院附属医院血管外科; 2. 川北医学院基础医学院 代谢病药物与生物制品  
南充市重点实验室, 四川省南充市 637000)

[关键词] 脂联素; 基因多态性; 冠心病; 血压; 血脂

[摘要] 脂联素(APN)是脂肪组织分泌的具有心血管保护活性的多肽,其基因呈现多态性,位于启动子区(rs266729)、外显子区(rs2241766)和内含子区(rs1501299)的三个多态性位点被广泛报道与冠心病(CHD)显著相关,其他位点如rs12495941、rs822395、rs182052、rs3774261和rs17366568也有报道与CHD显著相关。在关联机制上,APN基因多态性主要通过降低血浆APN水平、引起血脂紊乱、升高血压和促进肥胖等机制而增加CHD风险。文章就APN基因多态性与CHD的相关性及关联机制作一综述。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

### Research progress of association between adiponectin gene polymorphism and coronary heart disease

JIA Aimei<sup>1</sup>, CHEN Kai<sup>1</sup>, SONG Yongyan<sup>2</sup>

(1. Vascular Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; 2. School of Preclinical Medicine & Nanchong Key Laboratory of Metabolic Drugs and Biological Products, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[KEY WORDS] adiponectin; polymorphism; coronary heart disease; blood pressure; blood lipid

[ABSTRACT] Adiponectin (APN) is a cardioprotective polypeptide secreted by adipose tissue. Its gene is polymorphic. Three polymorphic loci, located in promoter region (rs266729), exon region (rs2241766) and intron region (rs1501299) respectively, are widely reported to be significantly associated with coronary heart disease (CHD). Other polymorphisms such as rs12495941, rs822395, rs182052, rs3774261 and rs17366568 were also reported to be significantly associated with CHD. In mechanisms, the polymorphisms of APN gene increased the risk of CHD mainly by reducing plasma APN level, causing lipid disorders, elevating blood pressure and promoting obesity. This article reviews the relationship between the polymorphisms of APN gene and CHD, as well as the underlying mechanisms.

冠心病(coronary heart disease, CHD)是冠状动脉粥样硬化病变引起的血管腔狭窄或梗阻,进而导致心肌缺血、缺氧或坏死的心脏病。据《中国心血管病报告 2018》概要,心血管病目前居中国疾病死亡构成的首位,患病率及死亡率仍处于上升阶段<sup>[1]</sup>。遗传因素在 CHD 的发生和发展中起着极为重要的作用,近年来越来越多的心血管病遗传易感基因和变异位点被发现和鉴定出来<sup>[2-3]</sup>。脂联素(adiponectin, APN)是脂肪组织分泌的一种具有心血管保护作用的活性多肽。人类 APN 由 244 个氨

基酸构成,分子量约为 30 kDa。在体内,APN 通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenine monophosphate activated protein kinase, AMPK)/过氧化体增殖物激活型受体 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ )信号通路而促进脂肪分解<sup>[4-6]</sup>,增强胰岛素敏感性<sup>[6]</sup>,抗炎<sup>[7-8]</sup>和抗动脉粥样硬化<sup>[7]</sup>。大量研究结果表明,血清 APN 水平降低与 CHD 风险增高显著相关<sup>[9-12]</sup>。APN 基因多态性与 APN 的分子功能、血浆水平以及 CHD 风险密切相关。本文就近年来 APN 基因多态性与 CHD 相关性的研究进展

[收稿日期] 2019-07-01

[修回日期] 2019-10-28

[基金项目] 四川省教育厅重点项目(17ZA0172);南充市校企合作科研专项(NSMC20170403)

[作者简介] 贾爱梅,硕士研究生,研究方向为高脂血症与动脉粥样硬化,E-mail 为 1053016500@qq.com。通信作者宋永砚,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为高脂血症与动脉粥样硬化,E-mail 为 songyongyan2014@foxmail.com。

以及分子机制作一综述。

## 1 APN 基因及其多态性

APN 基因位于人类 3 号染色体 q27 区域,全长 17 kb,包含 3 个外显子和 2 个内含子。APN 基因所在的区域与 2 型糖尿病和代谢综合征密切相关,对心血管病危险因素有显著影响<sup>[13]</sup>。APN 基因呈现高度多态性,在美国国家生物技术信息中心单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)中检索,人 APN 基因内部及周围大约有 4 000 多个变异位点,其中绝大多数分布在非编码区。根据在基因中的分布可将这些位点分为启动子区多态性(rs266729、rs17300539 和 rs16861194 等)、外显子区多态性(rs2241766)、内含子区多态性(rs1501299、rs12495941 和 rs822395 等)和 3'端非翻译区(3'UTR)多态性(rs2082940、rs12629945 和 rs6773957)等。

## 2 APN 基因多态性与 CHD 的研究进展

病例-对照研究及 Meta 分析结果显示,APN 基因上的一些多态性位点与 CHD 显著相关。其中,位于启动子区(rs266729)、外显子区(rs2241766)和内含子区(rs1501299)的三个多态性位点被广泛报道与 CHD 显著相关,其他位点如 rs12495941、rs822395、rs182052、rs3774261 和 rs17366568 也有报道。

### 2.1 启动子区多态性与 CHD

启动子区 rs266729 位点被大量报道与 CHD 显著相关,其他位点如 rs17300539、rs16861194 和 rs6444175 等也有报道。

**2.1.1 rs266729 位点与 CHD** rs266729 位点(又名-11377C>G)位于转录起始点上游-1 005 bp 处,由 C 变异成 G 生成。次要等位基因 G 在亚洲人群中的频率为 0.16~0.31,在高加索人群中的频率为 0.20~0.28。一系列病例-对照研究结果显示 G 等位基因是心血管病危险因素,显著增加 CHD 的风险。在中国瑶族和汉族人群中,刘运端等<sup>[14]</sup>采用病例-对照研究比较了 G 等位基因在 CHD 组与对照组之间的频率差异,发现 G 等位基因频率在 CHD 组显著增高,提示 G 等位基因是 CHD 的危险因素。另一项来自青岛大学的研究证实了这一研究结果,研究人员以非酒精性脂肪性肝病患者为对象,发现合并有 CHD 的患者其 G 等位基因频率较单纯非酒

精性脂肪性肝病者显著升高<sup>[15]</sup>。在中国女性中,Zhong 等<sup>[16]</sup>发现 rs266729 多态性与 CHD 显著相关,G 等位基因增加 CHD 的风险。在日本人群中,Oguri 等<sup>[17]</sup>报道 G 等位基因在心肌梗死患者中的频率较对照组显著升高。在高加索人群中,Gable 等<sup>[18]</sup>和 Stenvinkel 等<sup>[19]</sup>也报道 G 等位基因频率在 CHD 患者中显著升高。然而,其他几项分别来自中国<sup>[20]</sup>、美国<sup>[21]</sup>、意大利<sup>[22]</sup>和英国<sup>[23]</sup>的病例-对照研究没有观察到 rs266729 多态性与 CHD 显著相关。研究结果不一致的原因可能由样本量、种族和人群异质性引起。Meta 分析通过合并同类研究,以增大样本量的方式降低种族和人群异质性对结果的影响,得到的结果更为可靠。Yang 等<sup>[24]</sup>和 Zhou 等<sup>[25]</sup>通过 Meta 分析,分别纳入 8 项研究(7 439 名参试者)和 13 项研究(10 603 名参试者),结果显示 rs266729 多态性 G 等位基因显著增加 CHD 的风险。最近,Kanu 等<sup>[26]</sup>共纳入了 29 项研究和 29 021 名受试者,分析结果与先前的两项 Meta 分析一致,即 rs266729 位点 G 等位基因显著增加 CHD 的风险。

**2.1.2 其它启动子区多态性与 CHD** 在启动子区其它位点如 rs6444175<sup>[27]</sup>、rs16861194<sup>[27-28]</sup>和 rs17300539<sup>[20,29]</sup>与 CHD 的相关性研究中,未发现这些位点与 CHD 相关。但是,Hou 等<sup>[30]</sup>最近通过 Meta 分析,共纳入 4 项研究和 3 089 名受试者,发现 rs17300539 多态性 A 等位基因与 CHD 显著相关。单项研究与 Meta 合并分析结果不一致的原因可能是由于单项研究样本量小,统计学效力低下,在分析中出现假阴性结果。

### 2.2 外显子区 rs2241766 多态性与 CHD

在 APN 基因外显子区,仅 rs2241766 位点与 CHD 的研究报道较多,其它位点与 CHD 的相关性研究较为少见。rs2241766 位点(又名+45T>G)位于 APN 基因第 2 外显子,由 T 变异成 G 生成,变异后第 15 位遗传密码由 GGT 变成 GGG,但其所编码的氨基酸没有发生改变,仍为甘氨酸。次要等位基因 G 在亚洲人群中的变异率为 0.21~0.30,在高加索人群中的变异率为 0.16~0.23,在其他人群中的变异率为 0.12~0.28。一系列病例-对照研究结果显示,G 等位基因是 CHD 的易感等位基因。在中国人群中,Chen 等<sup>[31]</sup>报道 CHD 的风险随 G 等位基因数量逐步增加;与 TT 基因型比较,GT 基因型和 GG 基因型的 CHD 风险分别增加 1.4 和 2.1 倍。Zhang 等<sup>[20]</sup>报道 rs2241766 与心肌梗死显著相关,G 等位基因频率在心肌梗死组显著增加。张闯等<sup>[27,32]</sup>报道 G 等位基因显著增加早发 CHD 和早发心肌梗死

的风险。在韩国糖尿病患者人群中, Ji 等<sup>[33]</sup>报道 rs2241766 多态性与 CHD 显著相关, G 等位基因携带者的 CHD 发病率显著高于 TT 基因型人群。在高加索人群中, 两项来自欧洲的研究结果显示, rs2241766 多态性 G 等位基因显著增加 CHD 的风险<sup>[23,29]</sup>。在法国糖尿病患者人群中, Lacquemant 等<sup>[23]</sup>报道 G 等位基因使 CHD 风险显著增加 2.3 倍。在伊朗和巴西人群中, 研究人员也发现 rs2241766 多态性 G 等位基因与 CHD 风险增加相关<sup>[34-36]</sup>。然而, 其他几项分别来自中国<sup>[37]</sup>、美国<sup>[21]</sup>、意大利<sup>[22]</sup>、希腊<sup>[38]</sup>和韩国<sup>[39]</sup>的研究, 均没有观察到 rs2241766 多态性与 CHD 相关联。Kanu 等<sup>[26]</sup>最近通过 Meta 分析, 共纳入 40 项研究和 25 548 名参试者, 发现 rs2241766 多态性与 CHD 显著相关, G 等位基因增加 CHD 的风险, 这一分析结果与此前的几项 Meta 分析结果一致<sup>[30,40-41]</sup>。

### 2.3 内含子区多态性与 CHD

在 APN 基因的内含子区, rs1501299 位点被广泛报道与 CHD 显著相关。此外, 也有研究显示 rs12495941、rs822395、rs182052、rs3774261 和 rs17366568 等五个多态性位点与 CHD 之间存在显著相关性。

#### 2.3.1 rs1501299 位点与 CHD

rs1501299 多态性(又称+276G>T)位于 APN 基因第 2 内含子, 由 G 变异成 T 生成。次要等位基因 T 在亚洲人群中的变异率为 0.26~0.38, 在高加索人群中的变异率为 0.27~0.31, 在其他人群中的变异率为 0.32~0.33。目前国内外对 rs1501299 多态性与 CHD 的研究报道不一致, 一些研究结果显示 T 等位基因是 CHD 的危险因素, 而另一些研究则得出了相反的结果, 即 T 等位基因对心血管具有保护作用, 其频率在 CHD 患者群体中显著降低。

T 等位基因是 CHD 的危险因素。在中国人群中, Gui 等<sup>[42]</sup>报道 rs1501299 多态性与 CHD 显著相关, T 等位基因携带者 CHD 风险较非携带者显著升高。Chen 等<sup>[31]</sup>报道 CHD 的风险随 T 等位基因数量逐步增加, 与 GG 基因型比较, TG 基因型和 TT 基因型者 CHD 风险分别增加 1.3 和 1.9 倍; 此外, 研究人员还发现 rs1501299 多态性与吸烟存在交互作用, 与不吸烟的 GG 基因型相比, 携带 T 等位基因且吸烟的个体 CHD 风险增加 3.6 倍。rs1501299 多态性可能也与性别存在交互作用, 在中国香港人群中, Cheung 等<sup>[28]</sup>开展了一项长达 16 年的纵向研究, 发现在男性中 T 等位基因显著增加 CHD 风险, 而在女性中两者之间没有相关性。在希腊高加索人群

中, Antonopoulos 等<sup>[38]</sup>报道 rs1501299 位点 T 等位基因携带者较非携带者心肌梗死风险显著增加 2.6 倍。Zhang 等<sup>[43]</sup>通过 Meta 分析, 共纳入 31 项研究和 27 186 名受试者, 发现在总体人群中 rs1501299 多态性与 CHD 不相关, 但在东亚人群中, TT 基因型个体的 CHD 风险较 G 等位基因携带者显著增加。

相比之下, 更多的研究结果显示 T 等位基因是 CHD 的保护性因素。在中国人群中, 阎娇娟等<sup>[44]</sup>报道 rs1501299 多态性 T 等位基因显著降低 CHD 的风险。Li 等<sup>[45]</sup>报道 T 等位基因显著降低 CHD 的发病风险及严重程度。在高加索人群中, Chiodini 等<sup>[22]</sup>报道 T 等位基因与心肌梗死呈负相关, TT 基因型者心肌梗死发病风险较 G 等位基因携带者显著降低约 50%。在巴西人群中, Oliveira 等<sup>[36]</sup>也有类似的发现, 即 TT 基因型者 CHD 风险较 G 等位基因携带者显著降低约 50%。在糖尿病患者中, Bacci 等<sup>[46]</sup>和 Esteghamati 等<sup>[35]</sup>分别以高加索人群和伊朗人群为研究对象, 一致发现 T 等位基因显著降低 CHD 的风险。几项 Meta 分析<sup>[30,41,47]</sup>结果也显示, T 等位基因与 CHD 显著负相关。Zhang 等<sup>[47]</sup>通过 Meta 分析, 共纳入 27 项研究和 27 122 名受试者, 发现 rs1501299 多态性 T 等位基因频率在 CHD 患者中显著降低。Hou 等<sup>[30]</sup>最近通过 Meta 分析, 共纳入 23 项研究和 17 333 名受试者, 发现在高加索人群中 rs1501299 多态性 T 等位基因与 CHD 风险降低显著相关。Zhao 等<sup>[41]</sup>通过 Meta 分析, 共纳入 10 项研究和 7 345 名受试者, 发现在糖尿病患者中 rs1501299 多态性与 CHD 显著相关, TT 基因型个体的 CHD 风险较 G 等位基因携带者降低约 50%。

也有一些研究结果提示 rs1501299 多态性与 CHD 不相关。在中国瑶族和汉族人群中, 刘运端等<sup>[14]</sup>采用病例-对照研究比较了 T 等位基因在 CHD 组与对照组之间的分布差异, 结果显示 T 等位基因与 CHD 不相关。另外两项研究, 分别来自天津市胸科医院<sup>[48]</sup>和首都医科大学<sup>[20]</sup>, 也未检测到 rs1501299 多态性与 CHD 显著相关。在法国高加索人群<sup>[23,29]</sup>和韩国人群<sup>[39]</sup>中, 研究人员报道 rs1501299 多态性与 CHD 不相关。

以上研究结果高度不一致的原因可能是 APN 基因 rs1501299 多态性与环境因素存在显著的交互作用, 不同基因型的个体在特定的环境条件下对 APN 的表达和功能有不同的影响。另外, 样本量、种族和人群异质性可能也是导致研究结果不一致的重要原因。rs1501299 多态性与 CHD 的相关性有待进一步研究, 需要从种族、膳食、年龄、吸烟和性

别等方面探究研究结果不一致的原因。

**2.3.2 其它内含子区多态性与 CHD** 除 rs1501299 位点外,rs822395、rs7649121、rs12495941、rs3774261 和 rs17366568 等五个内含子区多态性也被报道与 CHD 显著相关。rs822395 多态性位于 APN 基因第 1 内含子,包括 C 和 A 两种等位基因。Qi 等<sup>[21]</sup>在美国女性糖尿病患者中发现 rs822395 位点 C 等位基因显著增加 CHD 的风险,与 AA 基因型比较,CC 基因型者 CHD 风险增加 1.8 倍。rs7649121 多态性位于第 1 内含子,包括 A 和 T 两种等位基因。Chen 等<sup>[31]</sup>在中国人群中报道 T 等位基因频率在 CHD 组显著降低,是 CHD 的保护性等位基因。与 Chen 等<sup>[31]</sup>的报道一致,李杨等<sup>[48]</sup>在中国人群中也发现 T 等位基因显著降低 CHD 的风险,AT 基因型者 CHD 风险较 AA 基因型显著降低。rs12495941 多态性位于第 1 内含子,包括 G 和 T 两种等位基因。Peters 等<sup>[49]</sup>报道 T 等位基因显著降低 CHD 的风险,是 CHD 的保护性等位基因。rs3774261 多态性位于第 2 内含子,包括 A 和 G 两种等位基因。Kanu 等<sup>[50]</sup>在中国人群中报道 G 等位基因显著增加 CHD 的风险。rs17366568 多态性位于第 1 内含子,包括 G 和 A 两种等位基因。Peters 等<sup>[49]</sup>报道 A 等位基因显著增加 CHD 的风险。其它内含子区多态性如 rs822396<sup>[20,28]</sup>、rs3774262<sup>[48]</sup>、rs9882205<sup>[27]</sup>、rs182052<sup>[27]</sup>、rs16861205<sup>[27]</sup>、rs822393<sup>[27]</sup> 和 rs3774261<sup>[27]</sup> 虽有研究报道,但未发现其与 CHD 相关联。

### 2.4 3'端非翻译区(3'UTR)多态性与 CHD

rs2082940 多态性位于 APN 基因的 3'UTR,包括 T 和 C 两种等位基因。在中国人群中,Kanu 等<sup>[50]</sup>报道 rs2082940 多态性与 CHD 显著相关,C 等位基因显著增加 CHD 的风险。rs12629945 多态性位于 3'UTR 的下游,距离转录终止点 874 bp,包括 G 和 A 两种等位基因。张闰等<sup>[27]</sup>在中国汉族人群中发现 rs12629945 多态性与早发 CHD 显著相关,A 等位基因显著增加早发 CHD 的风险。其它 3'UTR 多态性如 rs6773957<sup>[27]</sup>、rs1063538<sup>[27]</sup>、rs1063539<sup>[27]</sup> 和 rs1063537<sup>[50]</sup> 与 CHD 不相关。

## 3 APN 基因多态性与 CHD 的关联机制

APN 基因多态性可能通过影响 APN 的表达水平和分子功能,改变细胞内代谢与炎症相关的信号通路,使脂质合成增加,分解减弱,黏附分子表达增强,造成血脂紊乱和血管内皮损伤,从而增加 CHD 的发病风险(图 1)。

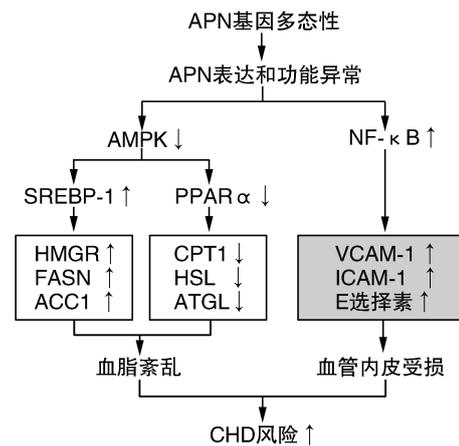


图 1. 脂联素基因多态性影响冠心病风险的可能机制

Figure 1. The possible mechanism of adiponectin gene polymorphism influencing the risk of coronary heart disease

### 3.1 通过降低 APN 的表达水平而导致 CHD

大量研究表明,血浆 APN 水平与 CHD 呈负相关,APN 水平降低伴随 CHD 的风险增加<sup>[9-12]</sup>。rs266729、rs2241766 和 rs7649121 等多态性位点可能通过降低 APN 的表达水平而增加 CHD 的风险。启动子区 rs266729 多态性 G 等位基因是 CHD 的易感等位基因<sup>[14-18]</sup>。在中国汉族<sup>[51]</sup>和壮族<sup>[37]</sup>人群中,研究人员发现 rs266729 多态性 G 等位基因携带者的 APN 水平较非携带者显著降低。在高加索人群中,Divella 等<sup>[52]</sup>也报道 rs266729 多态性 G 等位基因携带者的 APN 水平较非携带者显著降低。外显子区 rs2241766 多态性 G 等位基因是 CHD 的易感等位基因<sup>[31-36]</sup>。在中国人群中,张闰等<sup>[27]</sup>和徐丽等<sup>[53]</sup>报道 rs2241766 多态性 G 等位基因显著降低 APN 水平,同时显著增加 CHD 风险。在中国汉族人群中,李杨等<sup>[48]</sup>报道内含子区 rs7649121 多态性 T 等位基因显著降低 APN 水平,也显著升高 CHD 的风险。

### 3.2 通过引起血脂代谢紊乱而导致 CHD

血脂异常是 CHD 的独立危险因素,占人群归因危险度的 50%<sup>[54]</sup>。甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDLC)升高,和(或)高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDLC)降低,均增加 CHD 的风险。启动子区 rs266729 多态性 G 等位基因是 CHD 的易感等位基因<sup>[14-18]</sup>。在中国汉族人群中,程钰婷等<sup>[51]</sup>和 Du 等<sup>[15]</sup>报道 G 等位基因携带者的 TC、TG、LDLC 水平较非携带者显著升高。在波兰高加索人群中,Leońska-Duniec 等<sup>[55]</sup>报道 rs266729 多态性 G 等位

基因携带者的 LDLC 水平较非携带者显著升高。在伊拉克糖尿病患者中, Kaftan 等<sup>[56]</sup>报道 rs266729 多态性 G 等位基因携带者的 HDLC 水平较非携带者显著降低。外显子区 rs2241766 多态性 G 等位基因是 CHD 的易感等位基因<sup>[31-36]</sup>。在中国肥胖人群中, 陈晓毓等<sup>[57]</sup>报道 rs2241766 多态性 G 等位基因携带者 TG、LDLC 水平较非携带者显著升高, HDLC 水平较非携带者降低。在中国壮族人群中, 研究人员发现 rs2241766 多态性 G 等位基因携带者的 HDLC 水平较非携带者显著降低<sup>[58]</sup>。在韩国人群中, Ji 等<sup>[33]</sup>报道 rs2241766 多态性 G 等位基因携带者的 CHD 发病率较非携带者显著增高, 同时其 HDLC 水平显著降低。在土耳其肥胖人群中, Ergören 等<sup>[59]</sup>报道 rs2241766 多态性 G 等位基因携带者的 TC 和 LDLC 水平较非携带者显著升高。其它几项研究显示 rs2241766 多态性 G 等位基因与 TG 升高相关联<sup>[29,37,60]</sup>。在中国人群中, Gui 等<sup>[42]</sup>报道内含子区 rs1501299 多态性 T 等位基因携带者 CHD 风险显著增加, 同时其 LDLC 水平也显著升高。在印度人群中, Kaur 等<sup>[61]</sup>报道 rs1501299 多态性 T 等位基因携带者 TC、TG、LDLC 水平较非携带者显著升高, HDLC 水平较非携带者显著降低。

### 3.3 通过影响其它心血管病危险因素而导致 CHD

高血压是 CHD 的重要危险因素, Brunström 等<sup>[62]</sup>最近通过 Meta 分析, 共纳入 123 项研究和 613 815 名受试者, 发现收缩压每降低 10 mmHg, CHD 的风险降低 17%。启动子区 rs266729 多态性 G 等位基因是 CHD 的易感等位基因<sup>[14-18]</sup>。在中国人群中, 叶枫等<sup>[63]</sup>报道 rs266729 位点 G 等位基因携带者收缩压和舒张压较非携带者均升高。Fan 等<sup>[64]</sup>通过 Meta 分析, 共纳入 11 篇文献和 10 455 名参试者, 发现 rs266729 多态性 GG 基因型者血压较 C 等位基因携带者显著升高。肥胖(特别是腹型肥胖)与心血管病关系密切<sup>[65]</sup>。在中国糖尿病患者中, 贾玫等<sup>[66]</sup>报道 rs266729 位点 G 等位基因携带者收缩压、体质指数(body mass index, BMI)较非携带者增高。在伊朗人群中, Helma 等<sup>[67]</sup>报道 rs266729 多态性 G 等位基因携带者的腰围较非携带者升高。外显子区 rs2241766 多态性 G 等位基因是 CHD 的易感等位基因<sup>[31-36]</sup>。陈晓毓等<sup>[57]</sup>报道 rs2241766 位点 G 等位基因携带者舒张压、BMI 较非携带者显著增高。在伊拉克糖尿病患者中, Hussain 等<sup>[60]</sup>报道 rs2241766 多态性 G 等位基因携带者的 BMI 较非携带者升高。

## 4 展 望

近年来, 随着 CHD 的发病率和致死、致残率在全球范围内不断攀升, 对其遗传易感性的研究在世界范围内广泛地开展。各国研究人员对 APN 基因多态性与 CHD 的相关性做了一系列探索, 基本明确了启动子区 rs266729 多态性和外显子区 rs2241766 多态性与 CHD 显著相关。内含子区 rs1501299 多态性与 CHD 的关系虽然研究报道较多, 但危险等位基因仍不明确, 需要进一步研究。另外, 以下问题值得进一步探索: (1) APN 基因多态性如 rs266729、rs2241766 和 rs1501299 对 APN 的表达水平及分子功能的影响; (2) APN 对 CHD 危险因素如血压、血脂和炎症的影响; (3) APN 作为临床降血脂、降血压、抗动脉粥样硬化药物的研究。APN 作为脂肪组织分泌的具有心血管保护作用的活性多肽, 有望成为 CHD 及其它代谢性疾病的治疗药物。本文总结了近年来 APN 基因多态性与 CHD 的相关性以及可能机制, 为阐明 CHD 发病的遗传机制、遗传诊断及防治提供理论依据。

### [参考文献]

- [1] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [2] Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation [J]. Nat Rev Genet, 2017, 18(6): 331-344.
- [3] Tada H, Kawashiri MA, Yamagishi M. Clinical perspectives of genetic analyses on dyslipidemia and coronary artery disease [J]. J Atheroscler Thromb, 2017, 24(5): 452-461.
- [4] Schindler M, Pendzialek M, Grybel KJ, et al. Adiponectin stimulates lipid metabolism via AMPK in rabbit blastocysts [J]. Hum Reprod, 2017, 32(7): 1382-1392.
- [5] Sayeed M, Gautam S, Verma DP, et al. A collagen domain-derived short adiponectin peptide activates APPL1 and AMPK signaling pathways and improves glucose and fatty acid metabolisms [J]. J Biol Chem, 2018, 293(35): 13509-13523.
- [6] Jo MG, Kim MW, Jo MH, et al. Adiponectin homolog osmotin, a potential anti-obesity compound, suppresses abdominal fat accumulation in C57BL/6 mice on high-fat diet and in 3T3-L1 adipocytes [J]. Int J Obes (Lond), 2019. DOI: 10.1038/s41366-019-0383-3.
- [7] Takahashi Y, Watanabe R, Sato Y, et al. Novel phytopeptide osmotin mimics preventive effects of adiponectin on vascular inflammation and atherosclerosis [J]. Metabolism, 2018, 83: 128-138.
- [8] Jian M, Kwan JS, Bunting M, et al. Adiponectin suppresses amyloid-β oligomer (AβO)-induced inflammatory response of microglia via AdipoR1-AMPK-NF-κB signaling pathway [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 110.
- [9] Md Sayed AS, Zhao Z, Guo L, et al. Serum lectin-like oxidized-low

- density lipoprotein receptor-1 and adiponectin levels are associated with coronary artery disease accompanied with metabolic syndrome [J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2014, 16(8): e12106.
- [10] Wang Y, Zheng A, Yan Y, et al. Association between HMW adiponectin, HMW-total adiponectin ratio and early-onset coronary artery disease in Chinese population [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): 392-397.
- [11] Gan L, Yang L, Yan G. Predict value of adiponectin for coronary atherosclerosis plaques according to computed tomography angiography in an asymptomatic population [J]. *Clin Imaging*, 2018, 51: 174-179.
- [12] Kunita E, Yamamoto H, Kitagawa T, et al. Association between plasma high-molecular-weight adiponectin and coronary plaque characteristics assessed by computed tomography angiography in conditions of visceral adipose accumulation [J]. *Circ J*, 2012, 76(7): 1687-1696.
- [13] Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(26): 14478-14483.
- [14] 刘运端, 林世恒. 脂联素及其基因多态性与广西瑶族冠心病的关系[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(4): 56-59.
- [15] Du SX, Lu LL, Liu Y, et al. Association of adiponectin gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese Han population [J]. *Hepat Mon*, 2016, 16(7): e37388.
- [16] Zhong C, Zhen D, Qi Q, et al. A lack of association between adiponectin polymorphisms and coronary artery disease in a Chinese population [J]. *Genet Mol Biol*, 2010, 33(3): 428-433.
- [17] Oguri M, Kato K, Yokoi K, et al. Association of genetic variants with myocardial infarction in Japanese individuals with metabolic syndrome [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(2): 486-493.
- [18] Gable DR, Matin J, Whittall R, et al. Common adiponectin gene variants show different effects on risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes in European subjects [J]. *Ann Hum Genet*, 2007, 71(Pt 4): 453-466.
- [19] Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, et al. Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin [J]. *Kidney Int*, 2004, 65(1): 274-281.
- [20] Zhang Z, Li Y, Yang X, et al. Susceptibility of multiple polymorphisms in ADIPOQ, ADIPOR1 and ADIPOR2 genes to myocardial infarction in Han Chinese [J]. *Gene*, 2018, 658: 10-17.
- [21] Qi L, Doria A, Manson JE, et al. Adiponectin genetic variability, plasma adiponectin, and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2006, 55(5): 1512-1516.
- [22] Chiodini BD, Specchia C, Gori F, et al. Adiponectin gene polymorphisms and their effect on the risk of myocardial infarction and type 2 diabetes: an association study in an Italian population [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2010, 4(4): 223-230.
- [23] Lacquemant C, Froguel P, Lobbens S, et al. The adiponectin gene SNP+45 is associated with coronary artery disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus [J]. *Diabet Med*, 2004, 21(7): 776-781.
- [24] Yang Y, Zhang F, Ding R, et al. Association of ADIPOQ gene polymorphisms and coronary artery disease risk: a Meta-analysis based on 12 465 subjects [J]. *Thromb Res*, 2012, 130(1): 58-64.
- [25] Zhou L, Xi B, Wei Y, et al. Association between adiponectin gene polymorphisms and coronary artery disease across different populations [J]. *Thromb Res*, 2012, 130(1): 52-57.
- [26] Kanu JS, Qiu S, Cheng Y, et al. Associations between three common single nucleotide polymorphisms (rs266729, rs2241766, and rs1501299) of ADIPOQ and cardiovascular disease: a Meta-analysis [J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 126.
- [27] 张闽, 彭瑜, 吕树铮. 脂联素基因多态性与早发心肌梗塞的相关性研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(7): 577-582.
- [28] Cheung CY, Hui EY, Cheung BM, et al. Adiponectin gene variants and the risk of coronary heart disease: a 16-year longitudinal study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(1): 107-115.
- [29] Foucan L, Maimaitiming S, Larifla L, et al. Adiponectin gene variants, adiponectin isoforms and cardiometabolic risk in type 2 diabetic patients [J]. *J Diabetes Investig*, 2014, 5(2): 192-198.
- [30] Hou H, Ge S, Zhao L, et al. An updated systematic review and Meta-analysis of association between adiponectin gene polymorphisms and coronary artery disease [J]. *OMICS*, 2017, 21(6): 340-351.
- [31] Chen L, Xu YW, Wang QW, et al. Association of AdipoQ single-nucleotide polymorphisms and smoking interaction with the risk of coronary heart disease in Chinese Han population [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(8): 748-753.
- [32] 张闽, 彭瑜, 吕树铮. 脂联素基因多态性与早发冠心病的相关性研究 [J]. *心肺血管病杂志*, 2015, 34(6): 429-435.
- [33] Ji MJ, Ku EJ, Oh TK, et al. Association of adiponectin 45T/G polymorphism with diabetic cardiovascular complications in Korean type 2 diabetes [J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(17): e124.
- [34] Sabouri S, Ghayour-Mobarhan M, Moohebbati M, et al. Association between 45T/G polymorphism of adiponectin gene and coronary artery disease in an Iranian population [J]. *Scientific World J*, 2011, 11: 93-101.
- [35] Esteghamati A, Mansournia N, Nakhjavani M, et al. Association of +45(T/G) and +276(G/T) polymorphisms in the adiponectin gene with coronary artery disease in a population of Iranian patients with type 2 diabetes [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(4): 3791-3797.
- [36] Oliveira CS, Saddi-Rosa P, Crispim F, et al. Association of ADIPOQ variants, total and high molecular weight adiponectin levels with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic Brazilian subjects [J]. *J Diabetes Complications*, 2012, 26(2): 94-98.
- [37] 张春, 梁旭霞. 广西壮族人脂联素基因多态性与妊娠期糖尿病的关系 [J]. *中国医师杂志*, 2014, 16(9): 1221-1223.
- [38] Antonopoulos AS, Tousoulis D, Antoniadis C, et al. Genetic variability on adiponectin gene affects myocardial infarction risk: the role of endothelial dysfunction [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(1): 326-330.
- [39] Jung CH, Rhee EJ, Kim SY, et al. Associations between two single nucleotide polymorphisms of adiponectin gene and coronary

- artery diseases [J]. *Endocr J*, 2006, 53(5): 671-677.
- [40] Zhou D, Jin Y, Yao F, et al. Association between the adiponectin +45T>G genotype and risk of cardiovascular disease: a Meta-analysis [J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(2): 159-165.
- [41] Zhao N, Li N, Zhang S, et al. Associations between two common single nucleotide polymorphisms (rs2241766 and rs1501299) of ADIPOQ gene and coronary artery disease in type 2 diabetic patients: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51994-52005.
- [42] Gui MH, Li X, Jiang SF, et al. Association of the adiponectin gene rs1501299 G>T variant, serum adiponectin levels, and the risk of coronary artery disease in a Chinese population [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 97(3): 499-504.
- [43] Zhang X, Cao YJ, Zhang HY, et al. Associations between ADIPOQ polymorphisms and coronary artery disease: a Meta-analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 63.
- [44] 阎娟娟, 张春艳, 王聪霞. 脂联素基因多态性与冠心病的相关性 [J]. *山西医科大学学报*, 2017, 48(9): 879-882.
- [45] Li S, Niu X, Pan G, et al. Relationship between polymorphism of adiponectin gene SNPs +276 and coronary heart disease [J]. *Heart Surg Forum*, 2018, 21(5): E337-E340.
- [46] Bacci S, Menzaghi C, Ercolino T, et al. The +276 G/T single nucleotide polymorphism of the adiponectin gene is associated with coronary artery disease in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(8): 2015-2020.
- [47] Zhang H, Mo X, Hao Y, et al. Association between polymorphisms in the adiponectin gene and cardiovascular disease: a Meta-analysis [J]. *BMC Med Genet*, 2012, 13: 40.
- [48] 李杨, 秦勤, 任蓓, 等. 原发性高血压患者血清脂联素及其基因多态性与冠心病的相关性研究 [J]. *天津医药*, 2014, 42(9): 903-908.
- [49] Peters KE, Davis WA, Beilby J, et al. The relationship between circulating adiponectin, ADIPOQ variants and incident cardiovascular disease in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 143: 62-70.
- [50] Kanu JS, Gu Y, Zhi S, et al. Single nucleotide polymorphism rs3774261 in the AdipoQ gene is associated with the risk of coronary heart disease (CHD) in Northeast Han Chinese population: a case-control study [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 6.
- [51] 程钰婷, 姜曼, 辛永宁, 等. 青岛地区汉族人群脂联素基因多态性与非酒精性脂肪性肝病的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 9: 1421-1424.
- [52] Divella R, Daniele A, Mazzocca A, et al. ADIPOQ rs266729 G/C gene polymorphism and plasmatic adipocytokines connect metabolic syndrome to colorectal cancer [J]. *J Cancer*, 2017, 8(6): 1000-1008.
- [53] 徐丽, 凌文华. 脂联素基因 SNP+45 T/G 单核苷酸多态性与冠心病的相关性研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(6): 1064-1068.
- [54] 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.
- [55] Leńska-Duniec A, Grzywacz A, Jastrzebski Z, et al. ADIPOQ polymorphisms are associated with changes in obesity-related traits in response to aerobic training programme in women [J]. *Biol Sport*, 2018, 35(2): 165-173.
- [56] Kaftan AN, Hussain MK. Association of adiponectin gene polymorphism rs266729 with type two diabetes mellitus in Iraqi population. A pilot study [J]. *Gene*, 2015, 570(1): 95-99.
- [57] 陈晓毓, 李希圣, 林夏鸿, 等. 肥胖患者脂联素基因第 45 位点单核苷酸多态性与血浆脂联素水平及胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2012, 36(5): 269-273.
- [58] 苏庆建, 陈青云. 广西地区汉族 2 型糖尿病患者脂联素基因多态性研究 [J]. *中国药师*, 2014(4): 540-543.
- [59] Ergören MC, Söyler G, Sah H, et al. Investigation of potential genomic biomarkers for obesity and personalized medicine [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 122: 493-498.
- [60] Hussain MK, Deli FA, Algenabi AHA, et al. Adiponectin gene polymorphisms as predictor for development of type 2 diabetes mellitus in Iraqi population [J]. *Gene*, 2018, 662: 118-122.
- [61] Kaur H, Badaruddoza B, Bains V, et al. Genetic association of ADIPOQ gene variants (-3971A>G and +276G>T) with obesity and metabolic syndrome in North Indian Punjabi population [J]. *Plos One*, 2018, 13(9): e0204502.
- [62] Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(1): 28-36.
- [63] 叶枫, 何岚, 李建宁, 等. 脂联素基因启动子区多态性与肥胖、2 型糖尿病的相关性 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2008, 29(1): 74-76.
- [64] Fan W, Qu X, Li J, et al. Associations between polymorphisms of the ADIPOQ gene and hypertension risk: a systematic and Meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41683.
- [65] Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, et al. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2019, 15: 89-100.
- [66] 贾玫, 冯秀玲, 张正, 等. 脂联素启动子基因多态性与 2 型糖尿病及并发症的相关性研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2008, 31(2): 163-169.
- [67] Helma K, Masoumeh N, Mehdi H. Association between adiponectin rs17300539 and rs266729 gene polymorphisms with serum adiponectin level in an Iranian diabetic/pre-diabetic population [J]. *Endocr Regul*, 2018, 52(4): 176-184.
- (此文编辑 许雪梅)