

早发冠心病相关脂质代谢基因变异的研究进展

彭 琴¹, 周琴怡¹, 黄 柯¹, 马小峰¹, 姜志胜²

(1. 南华大学附属南华医院心血管内科, 湖南省衡阳市 421002; 2. 南华大学心血管疾病研究所
动脉硬化化学湖南省重点实验室 湖南省动脉硬化性疾病国际科技创新合作基地, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 早发冠心病; 动脉粥样硬化; 脂质代谢; 基因变异

[摘要] 早发冠心病(pCHD)是冠心病的一种特殊临床类型。最新的研究表明,pCHD 具有很强的遗传基础,遗传因素约占 pCHD 发病的 50% ~ 60%,其中以脂质代谢基因最为重要。脂质代谢基因变异可导致脂质合成及代谢障碍,并出现以动脉粥样硬化(As)及 pCHD 为临床特征的一系列疾病。该文旨在对脂质代谢基因变异与 pCHD 之间的关系进行综述。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress of the genetic variations in lipid metabolism related with premature coronary heart disease

PENG Qin¹, ZHOU Qinyi¹, HUANG Ke¹, MA Xiaofeng¹, JIANG Zhisheng²

(1. Cardiovasculology Department, Nanhua Hospital Affiliated to University of South China, Hengyang, Hunan 421002, China;
2. Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & International Laboratory for Scientific Innovation and Co-operation of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] premature coronary heart disease; atherosclerosis; lipid metabolism; genetic variation

[ABSTRACT] Premature coronary heart disease(pCHD) is a special type of cardiovascular disease. Recent research has demonstrated that pCHD possesses a strong genetic basis, genetic factors account for almost 50% ~ 60% morbidity rate of pCHD, and lipid metabolism gene plays the most important role in it. Genetic variations of lipid metabolism can lead to the impediment of lipid synthesis and catabolism, as well as a series of disease characterized by atherosclerosis(As) and pCHD. This review aims to give a brief summary of the relationship between the genetic variations of lipid metabolism and pCHD.

随着时代的进步,人民物质生活水平提高、生活节奏的加快以及体力活动的减少,心血管疾病患病率逐年增长,冠心病(coronary heart disease, CHD)已成为威胁人类健康最常见的疾病。据我国 2018 年心血管病报告,粗略统计我国冠心病患者已超过 1100 万,其患病率及死亡率依然呈上升趋势^[1]。大量的流行病学统计指出,冠心病的发病呈年轻化趋势,冠心病发病时,男性 ≤ 55 岁,女性 ≤ 65 岁,即称为早发冠心病(premature coronary heart disease, pCHD),且目前 pCHD 发病人数已约占冠心病的 1/4^[2]。pCHD 起病隐匿,发病急骤,临床表现相对

于冠心病来说更为严重。pCHD 的发病受遗传因素、环境因素等多种因素影响,其中脂质代谢基因与 pCHD 的发病最为密切。目前,有关脂质代谢基因与 pCHD 两者之间的研究主要集中在以下几个方面:(1)与低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)代谢有关的基因;(2)与高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)代谢有关的基因;(3)与胆固醇代谢有关的基因;(4)其他影响血脂代谢的相关基因。此外,部分脂质代谢基因存在单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),这种多态性同样与血脂代谢及冠心病易感性存在关

[收稿日期] 2020-08-15

[修回日期] 2020-10-03

[基金项目] 2020 年湖南省科技厅重点研发项目(2020SK2105);湖南省卫生健康委 2020 年重点指导课题(20201905)

[作者简介] 彭琴,硕士研究生,研究方向为心血管内科学,E-mail 为 1282204713@qq.com。通信作者马小峰,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为心血管疾病和肺动脉高压,E-mail 为 1607251097@qq.com。通信作者姜志胜,医学博士,教授,博士研究生导师,从事动脉粥样硬化病因发病学以及心肌缺血损伤的细胞分子机制与防治研究,E-mail 为 zsjiang2005@163.com。

联。本文就目前与 pCHD 有关的脂质代谢基因变异的研究进展作一综述。

1 与低密度脂蛋白代谢有关的基因

1.1 低密度脂蛋白受体基因

低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 含有 839 个氨基酸残基, 为一种膜镶嵌式蛋白质, 其通过细胞内吞作用参与 LDL 的摄取过程, 在 LDL 的降解、血浆脂蛋白水平的调节中发挥着重要的作用。人类 LDLR 基因由 18 个外显子及 17 个内含子组成, 含 45 kb, 定位于 19 号染色体短臂 13 区 2 带。家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolaemia, FH) 遗传特征为常染色体显性遗传, 临床表现为低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 异常升高, 升高的 LDLC 积累可造成皮肤肌腱黄色瘤、角膜弓等, 以及早期动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 及 pCHD 倾向^[3]。FH 人群中大部分由以下几个基因突变所导致: (1) 编码 LDLR 的 LDLR 基因; (2) 编码载脂蛋白 B100 (apolipoprotein B100, ApoB100) 的 ApoB 基因; (3) 编码前蛋白转化酶枯草溶菌素/可欣 9 型的 PCSK9 基因。最新的 FH 指南指出, FH 发病 90% 由 LDLR 基因突变所致, 根据不同的等位基因突变类型将其分为杂合子型 FH (heterozygous familial hyperlipidemia, HeFH) 和纯合子型 FH (homozygous familial hyperlipidemia, HoFH)。据统计, 杂合子患病率为 1/500 ~ 1/200, 纯合子患病率为 1/30 ~ 1/16 万, 杂合子患者男性 50 岁患冠心病的风险为 50%, 女性 60 岁患冠心病风险为 30%^[4], 而纯合子患者由于 LDLR 基因的严重缺陷, 其 LDL 水平为同龄人群的五倍, 大多数患者青少年阶段即发生严重的心血管事件甚至死亡^[5]。张筠婷等^[6]通过对一 FH 杂合子家系基因检测发现一罕见 Q12X 突变, 该突变在意大利、土耳其等欧洲国家人群中均有报道, 因 LDLR 基因第 2 外显子 97 位点 C→T 杂合终止突变 (无义突变) 致氨基酸密码子由 CAG 变为 TAG。近期刘军等^[7]在一 FH 家系中发现两个致病性突变: c. 727T>A、c. 1003G>T。此外已发现 LDLR 基因有关高频突变位点有: W462X、H562Y、A606T。截至目前, 共发现有超过 2000 种 LDLR 基因突变位点^[8]。

1.2 载脂蛋白 B100 基因

载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 分为载脂蛋白 B48 以及载脂蛋白 B100 两个亚类, ApoB100 不仅参与极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL)

的合成、组装和分泌, 还参与 LDL 的摄取。ApoB100 基因长度约 43 kb, 含 29 个外显子, 定位于 2 号染色体短臂上 (2p24.1)^[9]。ApoB100 基因突变引起 LDLR 亲和力下降, 导致血浆 LDL 水平升高、加剧 As 进展及 pCHD, 同时该突变也是 FH 的发病机制之一, 约占 FH 发病的 5%。近期新发现的有关基因突变位点有: rs515135、rs693^[9]。目前有关 ApoB100 基因突变研究较少, 有待进一步探索其与 pCHD 的关系。

1.3 枯草溶菌素转化酶 9 基因

枯草溶菌素转化酶 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin9, PCSK9) 是一种主要在肝脏合成的丝氨酸蛋白酶, 它可以直接与细胞表面的 LDLR 结合, 促进其在细胞溶酶体内的降解, 从而降低循环中 LDLC 的清除率^[10], 致高胆固醇血症, 加速 As 以及 pCHD 的发生, 并致 FH。有研究发现 PCSK9 突变体可致体内促炎细胞因子及抗炎细胞因子水平失衡, 提示免疫炎症途径与 pCHD 发病有关联。PCSK9 基因定位于 1p32.3, 根据基因突变后对循环 LDLC 水平的影响分为两种类型: ① PCSK9 功能获得 (gain-of-function, GOF) 突变 (D374Y、S127R、E607G 等), 导致 LDLC 水平升高、增加冠心病风险; ② PCSK9 功能丧失 (loss-of-function, LOF) 突变 (Y142X、C679X 等), 降低 LDLC 水平及心血管风险^[11-12]。近期发现与 pCHD 相关的 SNP 有 rs11206510、rs11591147 等^[13-14]。PCSK9 水平与主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 呈正相关, 已被认为是治疗 FH 以及 pCHD 的新靶点^[15]。

1.4 载脂蛋白 E 基因

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是一种多功能蛋白, 由 ApoE 基因编码, 其主要生理功能有: ① 通过与肝脏的 ApoE 受体及 LDLR 结合参与血脂代谢, 与 As 发生密切关联; ② 参与胆固醇外排及逆向胆固醇转运^[3,16]。ApoE 基因定位于 19 号染色体长臂 1 区 3 带 2 亚带, 长 3 700 bp, 含有 4 个外显子及 3 个内含子, 其多态性及基因突变可改变 ApoE 的分子空间结构, 影响血 ApoE 及 LDLC 水平, 并促进 As 发生。该基因有 3 种等位基因 ($\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$), 存在 6 种基因型 ($\epsilon 2/4$ 、 $\epsilon 2/3$ 、 $\epsilon 3/4$ 、 $\epsilon 3/3$ 、 $\epsilon 2/2$ 、 $\epsilon 4/4$)。不同基因型个体对于 pCHD 的易感性存在明显差异, Zhao 等^[17]进行了一项 Meta 分析, 此分析包含来自于不同研究的 2 361 个 pCHD 病例及 2 811 个对照者, 结果发现具有 $\epsilon 4$ 等位基因的受试者患 pCHD 的可能性增加 62%, 而 $\epsilon 4$ 携带者患 pCHD 的风险增高 65%。蒋晓欣^[18]进行了一项针对 66 例 pCHD 及 24 例晚发冠心病患者的研究, 发现 pCHD 患者

ApoE 等位基因 $\epsilon 4$ 出现的概率较对照组高 13%。提示 $\epsilon 4$ 等位基因是 pCHD 潜在的危险因素。

2 与高密度脂蛋白代谢有关的基因

HDL 具有保护心血管系统的作用,与心血管事件呈负相关^[19],它通过逆向转运胆固醇、抗氧化、抗血栓、抗炎、改善血管内皮功能等发挥抗 As 作用。HDL 的代谢与多种基因有关,虽然致低 HDL 的基因突变机制尚未得到完全的阐述,但目前已发现以下几种分子有关突变与 HDL 代谢密切相关:①ATP 结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1);②卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT);③胆固醇酯转运蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP)^[20]。本文就以上几点阐述影响 HDL 代谢的基因。

2.1 ATP 结合盒转运体 A1 基因

ABCA1 为 ATP 结合盒转运体亚家族 A 中的一员,包含两个跨膜结构域和两个胞内核苷酸结合域,其可促进胆固醇及磷脂向 HDL 前体载脂蛋白 AI 转移,并产生新的 HDL 颗粒,是血浆 HDL 水平的重要决定因素^[21]。编码该蛋白的基因于 1994 年命名,定位于 9q31,长约 150 kb,共包括 50 个外显子和 49 个内含子。ABCA1 基因突变可导致转运体 A1 合成障碍、活性降低,胆固醇外流受阻,致大量的泡沫细胞形成,促进 As,导致 pCHD。近期更是有研究发现,IL-18 可上调 miRNA-183 表达水平,进而抑制 ABCA1 活性及胆固醇外流,推测 IL-18-miRNA183-ABCA1 通路可能参与 As 的发生发展。ABCA1 基因突变可引起一种遗传性高密度脂蛋白缺乏症,即 Tangier 病,其临床特点为 HDL 严重缺乏、胆固醇酯 (cholesteryl ester, CE) 过度积累及过早的冠心病史,已报道 100 多个该病的基因突变位点,约 2/3 为错义突变^[22-23]。另外,已发现的与该基因有关的多态性有 C69T、R219K、C254T 等,SNP 有 rs146292819、rs2422493 等,其中对 R219K 的研究最为广泛,大量研究显示 R219K 中 K 等位基因对冠心病有保护作用。最近 El-Aziz 等^[24]通过对埃及人群的研究发现,HDL 升高的 pCHD 人群 R219K 中 R 等位基因百分比较低 HDL pCHD 人群高 51.9%,提示 R 等位基因为埃及人群患 pCHD 的危险因子。

2.2 卵磷脂胆固醇酰基转移酶基因

LCAT 是一种由 416 个氨基酸残基构成的分泌蛋白,介导 CE 及甘油三酯 (triglyceride, TG) 在血浆脂蛋白之间的双向转移,参与 HDL 成熟及胆固醇逆

转运的血管内阶段^[25]。编码基因定位于 16q22,长约 4 200 bp,含 6 个外显子及 5 个内含子。LCAT 基因突变导致 LCAT 活性及浓度降低,HDL 亚类代谢异常,进而 HDL 成熟受阻,泡沫细胞大量的堆积,促进 As 的发生及发展^[26]。目前已发现与 pCHD 有关的相关突变位点有 608C/T、1188T、911T/C、4886C/T。最新的一项研究发现,埃及 pCHD 人群 LCAT 4886 TT 基因型较 CC 型基因型 TC、TG、LDLC 更高,LDLC 水平更低^[24],证明 T 等位基因与 pCHD 存在明显的相关性,但此种突变在我国尚未见相关报道。

2.3 胆固醇酯转运蛋白基因

CETP 的主要生理功能是转移中性脂质 (CE、TG 等),在促进 HDL 颗粒重塑、调节血浆 HDLC 水平中发挥重要的作用。目前有关 CETP 与 As 最新的研究表明,CETP 促进 As 的发生,抗 CETP 具有抗 As 的效果^[27]。编码 CETP 的基因定位于 16 号染色体,全长 25 kb,包含 16 个外显子及 15 个内含子。Wang 等^[28]对中国人群进行了一项病例对照研究,该研究发现 CETP rs1800775 突变与 HDLC 降低有关,rs708272 A 等位基因可降低冠心病风险,提示 CETP 的某些变异具有保护作用。Guo 等^[29]进行了一项涉及 42 164 人的 Meta 分析,结论提示 CETP TaqIB B2 等位基因可降低冠心病风险;另有一项 10 000 人的 Meta 分析则指出,尽管 B2 基因型个体存在高 HDLC 浓度,但该多态性与冠心病的风险并无相关性。相反,一项针对荷兰人群研究发现,B2 等位基因患冠心病风险呈升高趋势。Li 等^[30]通过一项对我国汉族人群的 Meta 分析指出,在我国汉族人群中携带 CETP TaqIB B1 等位基因患冠心病风险升高;而 El-Aziz 等^[24]发现埃及 pCHD 人群中 CETP TaqIB B1 等位基因出现频率为 32.8%,B1 等位基因与 pCHD 相关联。此外,CETP I405V 多态性虽然多见,但其与伊朗人群患 pCHD 风险无关^[31],目前尚未见该种多态性在别种人群的相关报道。CETP 基因与血脂水平、冠心病风险关系错综复杂,相关研究观点尚未完全统一,有待深究。

3 与甘油三酯代谢有关的基因

TG 主要存在于 VLDL 和乳糜微粒 (chylomicron, CM) 核心中,VLDL 与 CM 统称为富含甘油三酯脂蛋白 (triglyceride-rich lipoproteins,TRL),其与 As 及冠心病密切相关。脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 由 LPL 基因编码,为一种相对分子质量约为 60 kDa 的糖蛋白,其氨基酸序列包含具有水解作用

的催化三联体,故 LPL 为水解 TG 的限速酶,同时 LPL 可促进 HDL 颗粒生成及增大,升高血浆 HDLC 浓度。LPL 基因突变影响血浆 LPL 浓度及活性,同时 LPL 对 TG 的水解活性又受载脂蛋白的调节,影响 TG 的代谢。故本文以 LPL 为起点,对影响 TG 代谢的基因做出阐述。

3.1 LPL 基因

LPL 基因定位于染色体 8p22,全长 36 kb,含 10 个外显子及 9 个内含子。研究发现,LPL 的表达水平及功能具有组织特异性,因此 LPL 有促 As 及抗 As 的双重作用,同时影响患冠心病的风险^[32-33]。目前已发现 100 余种与 LPL 基因有关的突变。一项对 69 955 名来自不同机构的患者的 Meta 分析显示,LPL 基因 D9N 突变可增加患 As 及冠心病风险;相反,LPL 基因 S447X 及 Hind III 突变对冠心病具有保护作用;而 LPL 基因 N291S 与 PvuII 突变与冠心病的易感性无明显关系^[34],并在中国汉族人群中验证,发现 S447X G 等位基因能显著降低冠心病与 MI 风险^[35]。然而既往大量的研究指出,LPL 基因 Hind III 多态性与高 TG 及低 HDL-C 相关,与 As 发生密切相关。Xie 等^[36]发现该多态性 H+H+基因型及 H+等位基因可增加冠心病风险,这可能是由于种族或环境差异所造成的。家族性混合性高脂血症(familial combined hyperlipidemia, FCHL)是一种常见的遗传性疾病,主要特征为血清胆固醇、TG 及 ApoB10 升高。LPL 基因突变与 FCHL 发病有关,近期在一个伊朗 FCHL 与 pCHD 大家系中发现其致病基因,为 LPL 基因第 4 外显子错义突变(DI51N)^[37],但其致病的分子机制有待进一步研究。

3.2 载脂蛋白 A5 基因

载脂蛋白 A5(apolipoprotein A5, ApoA5)为载脂蛋白家族中的一员,由肝脏合成及分泌,它不仅是影响血浆 TG 水平的重要调控因子,也是 HDL、VLDL 以及 CM 的组成部分。其参与 TG 代谢的途径有:①通过与 LPL 分子伴侣的相互作用,激活 LPL 促进 TG 水解;②抑制 TG 的主要载体 VLDL 的合成及分泌;③促进肝脏摄取残余脂蛋白颗粒^[38]。ApoA5 基因定位于 11q23,长约 1.9 kb,包含 4 个外显子及 3 个内含子。有研究发现在小鼠模型敲除 ApoA5 基因后,其血 TG 水平较 ApoA5 基因转染小鼠升高 2~3 倍;低水平的 ApoA5 可导致明显的高 TG 血症,进而促进 As 以及冠心病的发生发展。Do 等^[39]通过研究发现,携带 ApoA5 基因罕见的错义突变者患早发心肌梗死(myocardial infarction, MI)

的风险升高 2.2 倍。Wang 等^[40]进行了一项对 pCHD 人群的研究,在这些人的发现 11 个与 ApoA5 基因有关的 SNP(rs3135506、rs34282181、rs138033117、rs3135507 等),它们通过影响 ApoA5 进而调节 TG 及 HDLC 代谢,与 pCHD 有显著相关性。另有报道一个患有严重的早期高 TG 血症的 12 岁巴基斯坦男孩,通过对先证者及其亲属进行外显子基因测序发现一与 ApoA5 基因有关的罕见纯合子突变(p.Arg143AlafsTer57),该突变位点位于第四外显子 143 密码子处,其可致 LPL 激活受阻、脂质结合能力下降,TG 代谢障碍,引发严重的早期高胆固醇血症,其双亲及高 TG 血症的兄弟姐妹为杂合子病变,他们的血脂水平较先证者低^[41]。目前在南亚人群中已发现这种杂合子突变,但与其与 pCHD 的发病是否有关系尚不明确。

4 其他易感基因

4.1 ATP 结合盒转运体 G5/G8 基因

ATP 结合盒转运体 G5/G8(ATP-binding cassette transporter G5/G8, ABCG5/G8)两者均属 ATP 结合盒转运体 G 家族中成员,为半转运蛋白,ABCG5 或 ABCG8 单体均无生理功能,二者相互结合后产生一种异二聚体才能发挥生理作用。ABCG5/G8 蛋白通过逆向转运的方式促进胆固醇及植物固醇外排,其编码基因 ABCG5 及 ABCG8 基因定位于 2p21,两者以头对头的方式连接,均由 13 个外显子及 12 个内含子构成^[42]。该基因突变可导致一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,即谷固醇血症(sitosterolemia),又名植物固醇血症,主要表现为血植物固醇和胆固醇的过度吸收及积累,临床特点为黄色瘤、早发性动脉粥样硬化及冠状动脉疾病,偶见溶血或巨血小板减少^[43-44]。谷固醇血症患者一般早期即可出现冠状动脉粥样硬化性心脏病。近期有 1 例 25 岁女性患者出现 MI 的病例,基因测序发现 ABCG8 基因的两个致病性突变:错义突变(C. 1256T>A)及剪切位点突变(C. 694+5G>C)^[45]。国外有研究发现,游离固醇及坏死细胞在被富含植物固醇脂蛋白的巨噬细胞吞噬后可加速巨噬细胞坏死、凋亡,加速动脉粥样斑块坏死核心形成^[46],促发急性心肌梗死等不良心血管事件,推测该病理过程可能为谷固醇血症患者 pCHD 的发病机制之一。

4.2 脂蛋白(a)基因

脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]于 1963 年由挪威科学家首次命名,其编码基因定位于 6q26-

27, 长 135 kb, 该基因多态性决定血浆 Lp(a) 水平。首先, Lp(a) 的分子空间结构与纤溶酶原高度相似, 因此它可以竞争结合纤维蛋白位点, 抑制纤维蛋白水解, 促发 As; 其次, Lp(a) 在泡沫细胞及粥样斑块的形成过程中也扮演着重要的角色^[47]。Lp(a) 对内皮功能、氧化应激、血管炎症、血栓形成、纤维蛋白溶解等的不良影响, 导致 As, 影响 pCHD 风险^[48]。孟德尔随机化研究及全基因组关联研究均将 Lp(a) 视为心血管疾病独立危险因素, 高水平的 Lp(a) 可致冠心病患病风险增加 2~3 倍, 且年龄小于 45 岁的患者发生急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的可能性提高 3 倍^[49]。Stefanutti 等^[50]进行了一项针对意大利人群病例对照研究, 在一位 46 岁的 pCHD 患者中测序发现 LPA 基因一杂合子致病性突变 (c. 3268C > G, p. Pro1090Arg), 且该患者血 Lp(a) 水平极高, 推测高水平的 Lp(a) 可作为 pCHD 的预测因子。目前已发现的与 Lp(a) 水平异常升高的 SNP 有 rs3798220、rs10455872 等, 但其是否加剧 pCHD 风险尚不明确。

4.3 低密度脂蛋白受体相关蛋白基因

低密度脂蛋白受体相关蛋白 (low density lipoprotein receptor related protein, LRP) 于 1988 年被德国科学家 Herz 发现, 是一种细胞表面蛋白, 结构与 LDL 相似, 属 LDLR 家族。因其是多种脂质代谢蛋白的受体、具有内吞活性, 故 LRP 对体内血脂水平的调节具有重要作用。LRP 不仅与血管损伤有关, 还参与泡沫细胞及血栓的形成, 是 As 的独立危险因素^[51]。LRP6 身为 LDLR 家族中的一员, 其与 pCHD 的发病关系密切, 它含 1 613 个氨基酸, 其编码基因位于染色体 12p11.2~p13.3, 长约 150 kb, 含 23 个外显子。LRP6 为 Wnt 信号通路的一种协同受体, 近期有研究发现其错义突变 R611C 引起 Wnt 通路传导阻滞、活性降低, 促进 LDL 合成、新生脂肪的生成及 VLDL 的分泌; 同时该突变体可加剧血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 依赖的血管平滑肌细胞增殖, 使血管发生早期 As, 致早发性冠状动脉疾病^[52-53]。通过对大量 pCHD 人群基因测序, 新发现的与 Wnt 通路活性降低的 LRP6 基因突变位点有 C388A、C3759A、A3239G 及 Y418H 等^[53-54]。由此推测, LRP6 基因对 pCHD 易感性的影响可能是通过对 Wnt 通路活性的调控所实现的, 而靶向 Wnt 信号通路可能成为治疗高脂血症的一个新思路。

4.4 肌细胞增强因子 2A 基因

肌细胞增强因子 2A (myocyte enhancer factor

2a, MEF2A) 基因是近年来新发现的与冠心病有关的易感基因, 定位于 15q26, 长约 115~350 bp, 包含有 12 个外显子。研究发现, MEF2A 可在基因转录的水平上调控心肌及平滑肌细胞的分化过程; MEF2A 突变促进单核细胞浸入内皮下转化为巨噬细胞, 血管平滑肌细胞迁移及增殖速度加快, 加剧 As 形成^[55]。MEF2A 在血管内皮细胞高度表达, 最近 Liu 等^[56]发现, 在沉默 MEF2A 基因后, 血管内皮细胞内的 PI3K/p-Akt/SIRT1 通路 (与血管内皮细胞增殖和凋亡有关的通路) 激活减弱, 进而细胞老化, 内皮功能障碍, 导致早期 As 及 pCHD。Xiong 等^[57]通过对人主动脉内皮细胞的研究发现, PIK3CG 的表达随着 MEF2A 水平变化而变化, 提示 PIK3CG 可能参与了沉默 MEF2A 诱导血管内皮细胞衰老的分子机制。近期, 在中国一个 pCHD 家系中发现 MEF2A 基因第 11 外显子 6 bp (CAGCCG) 缺失突变与该家系早期冠心病有关^[58], 在白系 pCHD 家族中也发现了 MEF2A 相关基因突变, 推测 MEF2A 基因可能具有遗传倾向。在一项对 207 个白种散发 pCHD 患者筛查中, 检测到 MEF2A 基因第 7 号外显子 3 个点突变 (P279L、G283D、N263S)。此外在印度及中国非家系 pCHD 人群中也发现了与 pCHD 有关的 MEF2A 变异^[59-60]。可见 MEF2A 基因主要通过影响内皮细胞增殖及功能、介导血管炎症等途径增加 pCHD 的风险, 但其与脂质代谢之间的具体作用机制仍需进一步研究。

5 基于脂质代谢基因变异的相关干预策略

根据 2018 年 AHA/ACC 胆固醇管理指南^[61], 高危动脉粥样硬化性心血管疾病应尽早启动调脂治疗, 同时需注意控制饮食及生活方式的管理。LDLC 是降脂治疗最主要的干预靶点, 他汀类药物是降脂治疗的基石, 但靶向脂质代谢基因变异位点有关药物目前尚处于起步阶段。PCSK9 抑制剂可结合 PCSK9, 阻断 PCSK9 与 LDLR 的结合, 从而降低 LDLC。大量的研究证据显示, PCSK9 抑制剂可在他汀类药物基础上进一步降低患者 LDLC 水平, 这些患者的远期心血管预后也有获益^[62-63]。截止目前, 已开发出的 PCSK9 抑制剂有依洛尤单抗、阿利西单抗及 bococizumab, 依洛尤单抗已在中国上市, 该药也用于 FH 的治疗。此外, 近期进行了一项瑞舒伐他汀针对 ApoE 不同基因型降脂效果的研究, 该研究发现瑞舒伐他汀对 ApoE ε2 等位基因降

脂效果最优,这可能是由于 ApoE ϵ 2 诱导 LDLR 表达,二者亲和力增加,瑞舒伐他汀对 HMG-CoA 还原酶的抑制作用增加有关^[64]。

6 结论与展望

冠心病已被发现是影响人类健康、导致人类死亡最主要的原因,其病因错综复杂,环境因素和遗传因素共同作用、共同影响。截止目前,全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)共报道 153 个影响冠心病易感性的基因位点,大部分与脂质代谢基因关联,脂质代谢基因相关变异可导致 pCHD 的发生,但目前针对二者之间的相关研究甚少。因此,应该联合分子生物学、遗传学、流行病学等各个学科的力量,进一步深入探索脂质代谢基因与 pCHD 的关系,以更好地认识 pCHD 的发生发展及预后,做到防患于未然,延缓 pCHD 的发生,同时为冠心病的治疗寻找可靠的治疗靶点,提高人类的健康福祉。

[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(3): 209-220.
- [2] 周香,施尚鹏,曾力群. 早发冠心病与晚发冠心病的危险因素及冠状动脉病变特点比较[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(7): 638-641.
- [3] Abd El-Aziz TA, Mohamed RH. LDLR, ApoB and ApoE genes polymorphisms and classical risk factors in premature coronary artery disease[J]. Gene, 2016, 590(2): 263-269.
- [4] Onorato A, Sturm AC. Heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. Circulation, 2016, 133(14): e587-e589.
- [5] France M. Homozygous familial hypercholesterolemia: update on management[J]. Paediatr Int Child Health, 2016, 36(4): 243-247.
- [6] 张筠婷,王绿娅. 家族性高胆固醇血症合并早发冠心病患者致病基因突变分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(6): 549-552.
- [7] 刘军,刘芳. LDLR 基因突变致家族性高胆固醇血症家系分析[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(12): 133-137.
- [8] Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, et al. Familial hypercholesterolemia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17093.
- [9] Karami F, Salahshourifar I, Houshmand M. The study of rs693 and rs515135 in APOB in People with familial hypercholesterolemia[J]. Cell J, 2019, 21(1): 86-91.
- [10] Hewing B, Landmesser UL, HDL, et al. And CVD prevention: lessons from genetics[J]. Curr Cardiol Rep, 2015, 17(7): 610.
- [11] Li S, Li JJ. PCSK9: A key factor modulating atherosclerosis[J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(3): 221-230.
- [12] Cai G, Zhang B, Shi G, et al. The associations between proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 E670G polymorphism and the risk of coronary artery disease and serum lipid levels: a meta-anal-

- ysis[J]. Lipids Health Dis, 2015, 14: 149.
- [13] Battram T, Hoskins L, Hughes DA, et al. Coronary artery disease, genetic risk and the metabolome in young individuals[J]. Wellcome Open Res, 2018, 3: 114.
- [14] Wm A, Humphries SE, Naveed AK, et al. Effect of coronary artery disease risk SNPs on serum cytokine levels and cytokine imbalance in premature coronary artery disease[J]. Cytokine, 2019, 122: 154060.
- [15] Cao YX, Jin JL, Sun D, et al. Circulating PCSK9 and cardiovascular events in FH patients with standard lipid-lowering therapy[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 367.
- [16] Getz GS, Reardon CA. Apoprotein E and reverse cholesterol transport[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3479.
- [17] Zhao QR, Lei YY, Li J, et al. Association between apolipoprotein E polymorphisms and premature coronary artery disease: a meta-analysis[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(2): 284-298.
- [18] 蒋晓钦. 载脂蛋白基因多态性与早发冠心病的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(11): 1547-1548.
- [19] 姚朝阳,田华伟,梁爱敏. 高密度脂蛋白胆固醇与冠状动脉狭窄程度的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(1): 91-94.
- [20] 郭凯,马煜盛,龙洁旎,等. 高密度脂蛋白靶向防治动脉粥样硬化新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(10): 1075-1080.
- [21] Qian H, Zhao X, Cao P, et al. Structure of the human lipid exporter ABCA1[J]. Cell, 2017, 169(7): 1228-1239. e10.
- [22] Puntoni M, Sbrana F, Bigazzi F, et al. Tangier disease: epidemiology, pathophysiology, and management[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2012, 12(5): 303-311.
- [23] Hooper AJ, Hegele RA, Burnett JR. Tangier disease: update for 2020[J]. Curr Opin Lipidol, 2020, 31(2): 80-84.
- [24] Abd El-Aziz TA, Mohamed RH, Hagrass HA. Increased risk of premature coronary artery disease in Egyptians with ABCA1 (R219K), CETP (TaqIB), and LCAT (4886C/T) genes polymorphism[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(4): 381-389.
- [25] Shrestha S, Wu BJ, Guiney L, et al. Cholesteryl ester transfer protein and its inhibitors[J]. J Lipid Res, 2018, 59(5): 772-783.
- [26] 丁岚,田英,林国平,等. 冠心病患者血浆 LCAT 水平与 HDL 亚类组成的关系[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(7): 1244-1249.
- [27] 杜宝林,张婧妍,洪军. CETP 基因多态性与高脂血症相关性研究进展[J]. 新疆中医药, 2017, 35(1): 55-59.
- [28] Wang J, Wang LJ, Zhong Y, et al. CETP gene polymorphisms and risk of coronary atherosclerosis in a Chinese population[J]. Lipids Health Dis, 2013, 12: 176.
- [29] Guo SX, Yao MH, Ding YS, et al. Associations of cholesteryl ester transfer protein TaqIB polymorphism with the composite ischemic cardiovascular disease risk and HDL-C concentrations: a Meta-Analysis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(9): 882.
- [30] Li YY, Wu XY, Xu J, et al. Apo A5-1131T/C, FgB-455G/A, -148C/T, and CETP TaqIB gene polymorphisms and coronary artery disease in the Chinese population: a meta-analysis of 15 055 subjects[J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(2): 1997-2014.
- [31] Goodarzynjad H, Boroumand M, Behmanesh M, et al. Cholesteryl ester transfer protein gene polymorphism (I405V) and premature

- coronary artery disease in an Iranian population[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2016, 16(2): 114-120.
- [32] Takahashi M, Yagyu H, Tazoe F, et al. Macrophage lipoprotein lipase modulates the development of atherosclerosis but not adiposity[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(4): 1124-1134.
- [33] Young SG, Fong LG, Beigneux AP, et al. GPIHBP1 and lipoprotein lipase, partners in plasma triglyceride metabolism[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 51-65.
- [34] Ma WQ, Wang Y, Han XQ, et al. Associations between LPL gene polymorphisms and coronary artery disease: evidence based on an updated and cumulative meta-analysis[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(2): BSR20171642.
- [35] Sun W, Wu Y, Wen Y, et al. The association of the S447X mutation in LPL with coronary artery disease: a meta-analysis. *Minerva Cardioangiol*[J]. 2019, 67(3): 246-253.
- [36] Xie L, Lipase LL. Polymorphism and the risk of coronary artery disease: a Meta-Analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(1): 84.
- [37] Taghizadeh E, Ghayour-Mobarhan M, Ferns GA, et al. A novel variant in LPL gene is associated with familial combined hyperlipidemia[J]. *Biofactors*, 2020, 46(1): 94-99.
- [38] 刘雅琼, 赵旺, 赵水平. 载脂蛋白 A5 基因多态性对三酰甘油代谢和动脉粥样硬化性心血管疾病的影响[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2018, 43(12): 1358-1363.
- [39] Do R, Stitzel NO, Won HH, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction[J]. *Nature*, 2015, 518(7537): 102-106.
- [40] Wang F, Wang IZ, Ellis S, et al. Analysis of causal effect of APOA5 variants on premature coronary artery disease[J]. *Ann Hum Genet*, 2018, 82(6): 437-447.
- [41] Thériault S, Don-Wauchope A, Chong M, et al. Frameshift mutation in the APOA5 gene causing hypertriglyceridemia in a Pakistani family: Management and considerations for cardiovascular risk[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(5): 1272-1277.
- [42] Schumacher T, Benndorf RA. ABC transport proteins in cardiovascular Disease-A brief summary[J]. *Molecules*, 2017, 22(4): 589.
- [43] 郑婉祺. 谷固醇血症的诊治进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46(10): 760-763.
- [44] Bastida JM, Girós ML, Benito R, et al. Sitosterolemia: diagnosis, metabolic and hematological abnormalities, cardiovascular disease and management[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(37): 6766-6775.
- [45] Kawamura R, Saiki H, Tada H, et al. Acute myocardial infarction in a 25-year-old Woman with sitosterolemia[J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(1): 246-249.
- [46] Bao L, Li Y, Deng SX, et al. Sitosterol-containing lipoproteins trigger free sterol-induced caspase-independent death in ACAT-competent macrophages[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(44): 33635-33649.
- [47] 侯云, 张秀兰. 血清脂蛋白 a 与冠心病心肌梗死的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(15): 2288-2290.
- [48] Chieng D, Pang J, Ellis KL, et al. Elevated lipoprotein(a) and low-density lipoprotein cholesterol as predictors of the severity and complexity of angiographic lesions in patients with premature coronary artery disease[J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(4): 1019-1026.
- [49] Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, et al. Lipoprotein(a): an independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction[J]. *Indian Heart J*, 2019, 71(2): 99-112.
- [50] Stefanutti C, Pisciotto L, Favari E, et al. Lipoprotein(a) concentration, genetic variants, Apo(a) isoform size, and cellular cholesterol efflux in patients with elevated Lp(a) and coronary heart disease submitted or not to lipoprotein apheresis: An Italian case-control multicenter study on Lp(a)[J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(4): 487-497.
- [51] 张晓黎. 早发冠心病低密度脂蛋白受体相关蛋白与腺苷三磷酸结合盒转运体 A1 的基因多态性[D]. 南京: 东南大学, 2005.
- [52] Abou ZM, Mani A. The interplay of canonical and noncanonical Wnt signaling in metabolic syndrome[J]. *Nutr Res*, 2019, 70: 18-25.
- [53] 徐宇军. 低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 的罕见变异降低了 Wnt 信号通路活性并与冠心病发病相关[D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.
- [54] Guo J, Li Y, Ren YH, et al. Mutant LRP6 impairs endothelial cell functions associated with familial normolipidemic coronary artery disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 1173.
- [55] 张晔, 王洪巨. 肌细胞增强因子-2A 基因与冠心病研究进展[J]. *中华全科医学*, 2011, 9(11): 1778-1779.
- [56] Liu B, Wang L, Jiang W, et al. Myocyte enhancer factor 2A delays vascular endothelial cell senescence by activating the PI3K/p-Akt/SIRT1 pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(11): 3768-3784.
- [57] Xiong Y, Wang L, Jiang W, et al. MEF2A alters the proliferation, inflammation-related gene expression profiles and its silencing induces cellular senescence in human coronary endothelial cells[J]. *BMC Mol Biol*, 2019, 20(1): 8.
- [58] Xu DL, Tian HL, Cai WL, et al. Novel 6-bp deletion in MEF2A linked to premature coronary artery disease in a large Chinese family[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 649-654.
- [59] Dai Y, Zhang S, Wu W. Analysis of MEF2A mutations in a Chinese population with premature coronary artery disease[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2013, 17(4): 352-355.
- [60] Maddhuri S, Gudala S, Lakkaraju C, et al. Association of MEF2A gene polymorphisms in early onset of coronary artery disease of South Indian cohort[J]. *Meta Gene*, 2018, 15: 16-22.
- [61] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24): 3168-3209.
- [62] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387-2397.
- [63] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [64] 王高举, 焦红军, 周建华. ApoE 基因多态性对瑞舒伐他汀治疗高脂血症疗效的影响及其机制的研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 40(19): 2023-2028.

(此文编辑 秦旭平)