

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2016)24-08-0796-07

IGF2R 基因 58298A/G 多态性与广西壮族人群长寿群体心血管危险因素的相关性

丁一, 葛琳, 罗晨源, 孙鹏, 蔚开慧, 卞张亚, 陈宁圆, 杨晴, 刘承武, 彭均华, 潘尚领

(广西医科大学病理生理学教研室, 广西南宁市 530021)

[关键词] 胰岛素样生长因子 2 受体; 基因多态性; 心血管危险因素; 长寿

[摘要] 目的 探讨广西红水河流域长寿人群胰岛素样生长因子 2 受体(IGF2R)rs9456497 位点多态性与心血管危险因素的关系。方法 采用改良的多重高温连接酶检测反应技术(iMLDR)对该流域壮族长寿老人(长寿组, $n=496$)及其第一代子女(子女组, $n=723$)以及普通健康中老年人(对照组, $n=611$)进行 rs9456497 位点的基因分型,并分析各基因型对体质指数(BMI)、血压(SBP,DBP)、空腹血糖(FPG)及血脂指标等心血管危险因素的影响。结果 长寿组 GA/GG 基因型明显降低 SBP 和 DBP ($P=0.016, 0.033$)。在男性人群中,子女组各基因型的总胆固醇(TC)水平高于长寿组和对照组相应基因型的 TC 水平 (P 均 <0.05);长寿组各基因型的 TG、FPG 和 BMI 水平低于子女组和对照组相应基因型的 TG、FPG 和 BMI 水平 (P 均 <0.05),而 SBP 和 DBP 水平则高于子女组和对照组 (P 均 <0.05)。在女性人群中,长寿组各基因型的 TG、FPG 和 BMI 水平显著低于子女组和对照组,而 SBP 和 DBP 则高于子女组和对照组;组内比较显示,对照组 GG/GA 基因型的 FPG 明显低于 AA 基因型 ($P=0.041$),其余指标在各组的基因型间差异无显著性。血脂分层发现,总体人群及对照组等位基因 G 的频率在血脂异常亚组中明显升高,即该突变具有使血脂异常率升高的趋势;GA/GG 基因型明显降低长寿组血脂正常亚组的 TC 和 SBP 水平,降低对照组血脂正常亚组的 DBP 及血脂异常亚组的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。结论 IGF2R rs9456497 多态总体上与长寿群体心血管危险因素有一定的关系,但作用有限,而且还受到不同性别及不同血脂状态的影响。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Impact of IGF2R 58298A/G Polymorphism on Cardiovascular Risks in Guangxi Zhuang Longevity Population

DING Yi, GE Lin, LUO Chen-Yuan, SUN Peng, YU Kai-Hui, BIAN Zhang-Ya, CHEN Ning-Yuan, YANG Qing, LIU Cheng-Wu, PENG Jun-Hua, and PAN Shang-Ling

(Department of Pathophysiology, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

[KEY WORDS] Insulin Like Growth Factor II Receptor; Polymorphism; Cardiovascular Risk Factor; Longevity

[ABSTRACT] Aim To explore the possible association between insulin like growth factor II receptor (IGF2R) rs9456497 polymorphism and cardiovascular risks in a long-lived population residing Guangxi Hongshui River basin.

Methods IGF2R rs9456497 polymorphism was genotyped by iMLDR technique for 496 Zhuang long-lived individuals (long-living group) and their offspring (offspring group, $n=723$) and matched healthy controls (control group, $n=611$) living in Hongshui River basin. Association analysis were then conducted among genotypes and blood pressure, body mass index (BMI) and serum lipid levels. Results Overall, no significant difference was detected among genotypes in each group except that the mutant genotype (GA/GG) tended to reduce the SBP and DBP levels ($P=0.016$ and 0.033 , respectively) in longevity group. However, after sex stratification, in males, the total cholesterol (TC) level of each genotype in offspring was elevated as compared with relevant genotype in longevity group and control group ($P<0.05$ for each); the triglyceride (TG), fasting plasma glucose (FPG) and BMI levels of each genotype in longevity group were lower while SBP

[收稿日期] 2015-11-09

[修回日期] 2016-01-27

[基金项目] 国家自然科学基金(31160209,81360066);广西自然科学基金(2013GXNSFAA019180,2011GXNSFA018278)

[作者简介] 丁一,硕士研究生,研究方向为衰老分子遗传学,E-mail 为 dingyisunshine@163.com。通讯作者彭均华,硕士研究生导师,研究方向为衰老分子遗传学,E-mail 为 pengjh@gxmu.edu.cn。潘尚领,博士研究生导师,研究方向为衰老分子遗传学,E-mail 为 slpan@gxmu.edu.cn。

and DBP levels were higher than that of the relevant genotype in offspring and controls ($P<0.05$ for each). In females, longevity group tended to display lower TG, FPG and BMI but higher SBP and DBP levels than offspring and controls as in males; intragroup comparison showed that the FPG level of GG/GA genotype was significantly lower than that of AA genotype ($P=0.041$) in controls while other parameters did not differ across genotypes in each group ($P>0.05$ for all). After stratified by lipid status, the frequency of G allele was markedly increased in the dyslipidemic subgroup in the combined population and controls which might imply that A>G mutation on rs9456497 tend to increase the rate of dyslipidemia; G genotype (GA/GG) greatly lowered the TC and SBP levels in the logevious normolipidemic subgroup, lowered the DBP level of normolipidemic subgroup and the low density lipoprotein cholesterol (LDLC) of the dyslipidemic group but increased the TC level of normolipidemic subgroup in controls. **Conclusion** IGF2R rs9456497 polymorphism may correlate with the cardiovascular risks to some extent, but its effects on the modulation of these risk factors seem limited, which may be influenced by sex and lipid status.

胰岛素样生长因子 2 受体 (insulin like growth factor II receptor, IGF2R) 基因全长约 136 kb, 位于 6q26, 含 48 个外显子^[1], 主要负责转运新合成的酸性水解酶至溶酶体, 参与负性转化生长因子 TGF- β 1 的激活及其配体 IGF2 的解离和内化^[2]。IGF2R 基因突变影响 IGF2R 与 IGF2 的结合能力, 在成人期则导致 IGF2 升高并与多种癌症的发病^[3]。近年来, 鉴于生长素/胰岛素样生长因子 1/胰岛素 (GH/IGF1/INS) 途径对机体能量代谢的影响, 不少学者也注意到其中某些成分的异常与代谢综合征及心血管病之间的关系。例如, IGF1 可减少血脂异常、高血压及心血管疾病的风险, 故 IGF1 的缺陷与高脂血症、动脉粥样硬化、冠心病及脂肪肝密切相关^[4]。IGF2 与 IGF1 功能有交叉, 可分别与 IGF1R、胰岛素受体和 IGF2R 三种受体结合, 故 IGF2 或其受体的变化可能影响到 GH/IGF1/INS 轴的功能^[5], 因此我们推测, IGF2R 的变异会影响心血管病的发生。IGF2R 基因已发现超过 1700 个遗传变异^[3], IGF2R 基因的单核苷酸多态 rs9456497 突变等位基因 G 与丹麦人群的长寿密切相关^[6]。该多态位于第 6 内含子, 为第 58298 个碱基的 A>G 突变。本研究拟对广西红水河流域长寿人群该多态进行研究, 分析其与心血管危险因素的相关性及其在该地区长寿中的作用。

1 资料和方法

1.1 临床资料

长寿组 496 例, 年龄 90~107 岁, 平均年龄 93.27 ± 3.01 岁, 其中男 108 例, 女 388 例。子女组 723 例, 年龄 60~75 岁, 平均年龄 59.84 ± 7.81 岁, 为长寿老人的第一代子女, 其中男 499 例, 女 224 例。对照组 611 例, 年龄 60~75 岁, 平均年龄 63.42 ± 7.77 岁, 其中男 375 例, 女 236 例, 为该地区与子女组年龄匹配且无长寿家族史的普通健康壮族人群。

所有研究对象均为壮族、随机抽取, 均居住于广西红水河流域 (巴马、都安、凤山、东兰等县) 的村屯, 排除糖尿病、心脏病、中风等重大疾病, 未服用降脂、降压、降血糖等药物。

1.2 流行病学调查与血标本的采集

测量血压、身高、体重、胸围、腰围, 并做心、肺、肝等脏器的常规体格检查。禁食 12 h 后清晨空腹采肘静脉血 8 mL, 其中 4 mL 非抗凝血 3000 r/min 离心 10 min 分离血清用于血脂的测定, 4 mL ACD 抗凝血采用传统的酚-氯仿法提取白细胞基因组 DNA。

1.3 空腹血糖检测

研究对象在采血现场取针头少量全血用微量血糖仪 (罗氏 ACCU-CHEK Active) 检测空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)。

1.4 血脂检测

血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 采用酶法, 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 采用酶联免疫一步法检测, 试剂盒购自“申能试剂”公司, 全部测定在广西江滨医院检验科进行。

1.5 基因分型

采用 iMLDR 方法进行基因分型。反应体系: 10 \times 连接缓冲液 1 μ L、高温连接酶 0.25 μ L、5' 连接引物混合液 (1 μ mol/L) 0.4 μ L、3' 连接引物混合液 (2 μ mol/L) 0.4 μ L、纯化后多重 PCR 产物 2 μ L、ddH₂O 6 μ L 混匀。连接程序: 38 cycles (94°C 1 min, 56°C 4 min); 4°C 维持。基因型判读: 取 0.5 μ L 稀释后的连接产物, 与 0.5 μ L Liz500 SIZE STANDARD、9 μ L Hi-Di 混匀, 95°C 变性 5 min 后上 ABI3730XL 测序仪 (Applied Biosystems, USA), 收集原始数据用 GeneMapper 4.1 来分析分型结果。

1.6 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件进行统计。Hardy-Weinberg 遗传平衡吻合度用 χ^2 检验。基因型和等位基因频率采用直接计数法。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,有长寿组参与组间比较时,采用方差分析,其余组间比较时以年龄、BMI 为协变量,性别为固定变量进行协方差分析;非正态分布的计量资料用中位数(四分位间距)表示,并采样非参数检验进行统计;计数资料(百分率)组间比较采用 χ^2 检验。 $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般情况的比较

长寿组年龄、SBP 和 DBP 水平均高于子女组和对照组,TG、FPG 和 BMI 水平低于子女组和对照组。子女组 HDLC、FPG 和 BMI 水平均高于长寿组和对照组。其余指标差异无显著性(表 1)。

表 1. 各组一般情况及血脂水平

Table 1. Clinical characteristics and serum lipid profiles among groups

一般情况	长寿组 (n=496)	子女组 (n=723)	对照组 (n=611)	F(χ^2)	P
年龄(岁)	93.27±3.01 ^{ab}	59.84±7.81	63.42±7.77	11.523	0.000
男/女(例)	108/388	499/224	375/236	286.006	0.000
TC (mmol/L)	5.17±1.03	5.41±1.05	5.08±1.02	0.158	0.854
TG (mmol/L)	1.01 (0.50) ^b	1.10 (0.93)	1.03 (0.78)	3.400	0.034
HDLC (mmol/L)	1.58±0.38 ^a	1.66±0.46 ^a	1.54±0.46	4.354	0.013
LDLC (mmol/L)	3.09±0.86	3.01±0.97	2.97±0.87	1.527	0.218
FPG (mmol/L)	4.77±1.18	5.08±1.73	5.51±1.36	0.726	0.484
SBP (mmHg)	165.84±28.08 ^b	141.30±22.51	144.70±20.09	5.299	0.005
DBP (mmHg)	89.85±13.60 ^{ab}	86.96±10.85 ^a	82.24±12.86	10.564	0.000
BMI (kg/m ²)	20.06±3.02	22.10±3.18	21.82±2.86	1.551	0.212

a 为 $P < 0.05$,与对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与子女组比较。

2.2 IGF2R rs9456497 基因型及等位基因频率分布

总体人群中,基因型及等位基因的频率分布大体一致,性别分层后,频率分布差异也无显著性(表 2)。在对照组中,男性 AA 基因型的频率略低于同

组女性,三种基因型间的比较差异有显著性($P = 0.033$);其余两组基因型及等位基因频率在两性间差异无显著性(表 3)。

表 2. 总人群及性别分层后各组 IGF2R rs9456497 基因型和等位基因频率的比较(例)

Table 2. Comparison of rs9456497 IGF2R genotype and allele frequency among groups in the general population and gender stratification(cases)

分 组	n	基因型			等位基因	
		AA	GA	GG	A	G
总人群						
长寿组	496	125(25.2%)	263(53.0%)	108(21.8%)	513(51.7%)	479(48.3%)
子女组	723	183(25.3%)	384(53.1%)	156(21.6%)	750(51.9%)	696(48.1%)
对照组	611	142(23.2%)	323(52.9%)	146(23.9%)	607(49.7%)	615(50.3%)
χ^2			1.559			1.486
P			0.809			0.467
男性						
长寿组	108	26(24.1%)	56(51.9%)	26(24.1%)	108(50.0%)	108(50.0%)
子女组	499	133(26.7%)	253(50.7%)	113(22.6%)	519(52.0%)	479(48.0%)
对照组	375	74(19.7%)	209(52.7%)	921(24.5%)	357(47.6%)	393(52.4%)
χ^2			5.713			3.323
P			0.222			0.190
女性						
长寿组	388	99(25.5%)	207(53.4%)	82(21.1%)	405(52.2%)	371(47.8%)
子女组	224	50(22.3%)	131(58.5%)	43(19.2%)	231(51.6%)	217(48.4%)
对照组	236	68(28.8%)	114(48.3%)	54(22.9%)	250(53.0%)	222(47.0%)
χ^2			4.867			0.182
P			0.301			0.913

表 3. 各组不同性别间 rs9456497 IGF2R 基因型和等位基因频率的比较(例)
Table 3. Comparison of rs9456497 IGF2R genotype and allele frequency between different genders in different groups(cases)

分 组	n	基因型			等位基因	
		AA	GA	GG	A	G
长寿组						
男性	108	26(24.1%)	56(51.9%)	26(24.1%)	108(50.0%)	108(50.0%)
女性	388	99(25.5%)	207(53.4%)	82(21.1%)	405(52.2%)	371(47.8%)
χ ²			0.440			0.324
P			0.802			0.569
子女组						
男性	499	133(26.7%)	253(50.7%)	113(22.6%)	519(52.0%)	479(48.0%)
女性	224	50(22.3%)	131(58.5%)	43(19.2%)	231(51.6%)	217(48.4%)
χ ²			3.760			0.024
P			0.153			0.877
对照组						
男性	375	74(19.7%)	209(55.7%)	92(24.5%)	357(47.6%)	393(52.4%)
女性	236	68(28.8%)	114(48.3%)	54(22.9%)	250(53.0%)	222(47.0%)
χ ²			6.815			3.336
P			0.033			0.068

2.3 IGF2R rs9456497 多态性对心血管危险因素的影响

长寿组基因型从 AA 向 GA 和 GG 变化时,SBP 和 DBP 的水平有逐渐降低的趋势,三个组的基因型在 SBP 和 DBP 水平上比较差异均有显著性($P=0.016,P=0.033$)。性别分层后发现,在男性人群中,子女组各基因型的 TC 水平高于长寿组和对照组相应基因型的 TC 水平($P<0.05$);长寿组各基因型的 TG、FPG 和 BMI 水平低于子女组和对照组($P<0.05$),而 SBP 和 DBP 水平则高于子女组和对照组($P<0.05$)。组内比较显示,子女组和对照组的 BMI 在三个基因型间差异有显著性(P 分别为 0.002 和 0.039),表现为子女组 GG 基因型的 BMI 呈现大于 GA 和 AA 基因型的趋势,而对照组则出现相反的方向;子女组的 HDLC 和对照组的 TG 水平在三个基因型间差异亦有显著性($P=0.015,0.001$)。长寿组男性各指标在 3 个基因型间无明显差异。女性人群中,长寿组各基因型的 TG、FPG 和 BMI 水平显著低于子女组和对照组,而 SBP 和 DBP 则高于子女组和对照组。组内比较显示,对照组 FPG 在三个基因型间差异有显著性($P=0.041$),其余指标在各组的基

因型间差异无显著性(表 4)。血脂分层显示,GA/GG 基因型明显降低长寿组血脂正常亚组的 TC($P=0.040$)和 SBP($P=0.046$)水平,降低对照组血脂正常亚组的 DBP($P=0.023$)及血脂异常亚组的 LDLC($P=0.023$)水平,而升高对照组血脂正常亚组的 TC 水平($P=0.007$)(表 5)。

3 讨 论

本研究总体样本 rs9456497 G 等位基因频率为 49.9%,低于北京汉族人(CHB)的频率(56.8%),而明显高于白种人的频率(18.1%)(源于 MapMap 数据库)。国内其他群体尚无本位点的报道。这种群体间单核苷酸多态性频率的差异目前一般解释为环境进化压力不同导致群体间的遗传背景差异所致。衰老或长寿是一个较为特殊和复杂的表型,目前多认为是众多微效基因及环境因素交互作用的结果。rs9456497 等位基因和基因型频率在长寿组、子女组和对照组间差异无显著性,表明该位点对该地区长寿的直接贡献很小,或者是与衰老或衰老相关性疾病相关的众多微效基因之一。

表 4. 性别分层后 IGF2R rs9456497 对心血管危险指标的影响

Table 4. Effect of IGF2R rs9456497 genotype on cardiovascular risks after sex stratification

分 组	<i>n</i>	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDLC (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	FPG (mmol/L)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	BMI (kg/m ²)
男性									
长寿组									
AA	26	4.79±1.13	0.95(0.40)	1.49±0.33	2.85±0.89	4.63±1.12	152.77±23.34	86.62±10.95	20.23±2.92
GA	56	4.98±1.11	0.97(0.47)	1.52±0.41	2.97±0.98	4.67±1.41	166.41±27.89	91.04±14.13	19.53±2.97
GG	26	5.15±1.17	0.92(0.29)	1.64±0.50	3.05±1.00	4.29±0.82	156.31±28.16	84.31±13.60	20.76±3.47
<i>F</i>		0.621	0.231	1.591	0.194	0.829	3.074	2.039	1.387
<i>P</i>		0.540	0.794	0.209	0.824	0.439	0.050	0.135	0.254
子女组									
AA	133	5.26±1.15	1.03(1.16)	1.59±0.40	2.90±1.03	4.91±1.13	142.89±20.81	88.45±10.63	21.56±2.63
GA	253	5.35±1.00	1.18(0.98)	1.71±0.54	2.92±0.97	4.95±1.40	142.07±21.29	88.68±10.74	22.24±3.18
GG	113	5.44±0.98	1.33(1.01)	1.57±0.49	2.97±1.01	5.20±1.17	142.82±23.07	88.52±11.76	22.94±3.36
<i>F</i>		0.183	1.461	4.229	0.007	0.058	0.364	0.244	6.076
<i>P</i>		0.833	0.233	0.015	0.993	0.943	0.695	0.784	0.002
对照组									
AA	74	4.87±0.95	0.77(0.69)	1.59±0.43	2.89±0.86	5.45±1.60	142.28±17.11	80.36±12.55	22.52±2.80
GA	209	4.99±0.98	1.03(0.90)	1.58±0.48	2.78±0.81	5.50±1.42	143.93±20.41	82.78±13.36	21.58±2.96
GG	92	5.04±0.92	1.11(0.67)	1.56±0.50	2.86±0.85	5.44±1.27	144.86±22.97	82.85±13.21	21.61±2.29
<i>F</i>		0.721	7.571	0.143	0.394	0.504	2.240	1.426	3.269
<i>P</i>		0.487	0.001	0.867	0.675	0.605	0.108	0.242	0.039
女性									
长寿组									
AA	99	5.41±1.01	1.09(0.59)	1.59±0.34	3.30±0.91	4.88±1.07	171.76±27.42	91.84±13.63	20.49±2.95
GA	207	5.15±0.97	1.00(0.51)	1.59±0.36	3.06±0.78	4.78±1.23	165.17±28.35	89.52±13.72	19.92±2.98
GG	82	5.20±1.02	0.99(0.50)	1.57±0.43	3.07±0.84	4.09±1.03	167.26±28.20	90.29±13.31	19.98±3.10
<i>F</i>		2.070	0.440	0.207	2.725	0.357	1.430	0.593	1.322
<i>P</i>		0.128	0.645	0.818	0.067	0.700	0.240	0.533	0.268
子女组									
AA	50	5.47±1.08	0.96(0.57)	1.66±0.41	3.21±0.84	5.01±1.48	136.38±22.01	83.12±8.80	21.55±2.55
GA	131	5.55±1.05	1.03(0.77)	1.72±0.33	3.18±0.90	5.37±2.44	139.05±22.81	82.58±9.79	21.97±3.69
GG	43	5.55±1.13	1.08(0.52)	1.64±0.37	3.30±0.93	5.19±1.29	140.33±29.25	86.00±10.47	21.75±2.79
<i>F</i>		0.038	0.643	1.423	0.601	0.297	0.370	2.941	0.368
<i>P</i>		0.962	0.527	0.243	0.544	0.743	0.691	0.550	0.693
对照组									
AA	68	4.99±0.92	0.97(0.76)	1.47±0.45	3.01±0.71	5.90±1.28	147.50±20.10	84.00±1.80	21.97±2.81
GA	114	5.29±1.20	1.04(0.88)	1.45±0.42	3.26±0.97	5.45±1.42	144.10±16.69	80.71±6.81	21.77±2.83
GG	54	5.47±0.98	1.31(0.59)	1.55±0.36	3.31±0.79	5.41±0.77	149.82±23.29	83.16±12.91	22.07±2.92
<i>F</i>		2.530	0.573	0.656	2.005	3.231	1.593	1.868	0.244
<i>P</i>		0.081	0.565	0.520	0.137	0.041	0.206	0.157	0.784

表 5. 血脂分层后 IGF2R rs9456497 基因多态性对心血管危险因素的影响
Table 5. Effect of IGF2R rs9456497 polymorphism on cardiovascular risks after serum lipid stratification

分 组	<i>n</i>	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDLC (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	FPG (mmol/L)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	BMI (kg/m ²)
长寿组									
血脂正常									
AA	80	4.77±0.70	0.95(0.38)	1.53±0.33	2.84±0.73	4.80±1.03	167.77±27.42	89.32±13.35	19.92±2.79
GA	178	4.64±0.69	0.87(0.38)	1.53±0.34	2.68±0.57	4.70±1.09	165.30±28.25	88.98±13.27	19.63±2.87
GG	72	4.66±0.63	1.08(0.15)	1.49±0.34	2.69±0.59	4.77±1.04	166.00±29.72	88.56±12.40	19.99±3.09
<i>F</i>		3.257	0.695	1.415	2.057	1.156	3.106	1.824	2.575
<i>P</i>		0.040	0.518	0.245	0.130	0.316	0.046	0.163	0.078
血脂异常									
AA	45	6.18±1.01	1.52(0.88)	1.64±0.36	3.85±0.87	4.87±1.19	167.87±28.35	93.29±2.83	21.36±3.00
GA	85	6.11±0.80	1.47(0.89)	1.68±0.41	3.79±0.78	4.88±1.61	165.73±26.96	91.65±14.76	20.27±3.17
GG	36	6.25±0.91	1.16(0.76)	1.78±0.56	3.82±0.88	4.72±0.96	161.61±25.83	89.44±15.83	20.53±3.40
<i>F</i>		0.884	1.524	2.465	0.780	0.193	1.065	1.807	0.224
A		0.415	0.221	0.088	0.460	0.824	0.347	0.168	0.800
子女组									
血脂正常									
AA	97	4.67±0.63	0.89(0.44)	1.58±0.35	2.61±0.61	4.77±0.91	142.33±22.72	85.67±9.25	21.12±2.36
GA	199	4.75±0.56	0.95(0.56)	1.71±0.46	2.63±0.62	4.90±1.13	137.00±20.23	85.17±11.01	21.20±3.01
GG	70	4.70±0.62	0.96(0.50)	1.65±0.36	2.59±0.60	4.91±1.40	140.11±21.27	87.03±10.64	22.32±3.44
<i>F</i>		2.902	2.158	0.426	1.282	0.695	0.584	1.472	2.889
<i>P</i>		0.056	0.117	0.654	0.279	0.500	0.558	0.231	0.057
血脂异常									
AA	86	6.05±1.13	1.72(1.63)	1.64±0.45	3.41±1.15	5.12±1.50	139.74±19.59	88.49±11.47	22.05±2.79
GA	185	6.15±0.91	1.75(1.83)	1.72±0.50	3.42±1.07	5.30±2.34	144.93±22.86	88.14±10.38	23.18±3.42
GG	86	6.10±0.85	1.79(1.55)	1.54±0.53	3.45±1.09	5.44±2.31	143.78±38.44	88.48±12.08	22.84±3.09
<i>F</i>		1.274	0.543	1.244	0.881	0.325	0.439	1.143	0.642
<i>P</i>		0.281	0.582	0.829	0.415	0.723	0.645	0.320	0.572
对照组									
血脂正常									
AA	101	4.57±0.73	0.77(0.41)	1.51±0.35	2.74±0.68	5.74±1.63	146.42±19.25	83.23±12.62	22.46±2.47
GA	207	4.70±0.74	0.84(0.40)	1.57±0.46	2.73±0.68	5.43±1.47	143.37±19.95	81.93±12.25	21.45±2.75
GG	82	4.64±0.64	1.04(0.54)	1.50±0.39	2.70±0.64	5.36±0.81	148.23±22.90	81.85±13.92	21.64±2.90
<i>F</i>		4.974	2.159	1.841	1.363	0.649	2.496	3.815	0.755
<i>P</i>		0.007	0.117	0.160	0.257	0.523	0.084	0.023	0.471
血脂异常									
AA	41	5.80±0.82	1.78(1.17)	1.59±0.61	3.45±0.83	5.47±0.96	138.94±16.67	79.33±11.10	21.76±3.49
GA	116	5.80±1.20	1.87(1.04)	1.48±0.48	3.32±1.15	5.57±1.32	145.09±17.66	82.26±14.29	22.00±3.16
GG	64	5.92±0.83	1.40(0.90)	1.63±0.51	3.44±0.94	5.53±1.40	144.73±23.47	84.00±12.16	21.97±2.61
<i>F</i>		2.046	1.548	0.474	2.825	2.053	1.342	0.203	2.509
<i>P</i>		0.132	0.215	0.623	0.023	0.131	0.263	0.817	0.084

对 IGF2R 的研究始于其抑癌作用^[3],但最近有学者注意到该基因也参与了心肌功能的损伤修复、动脉粥样硬化和 2 型糖尿病脂肪代谢等过程^[6-8],其可能机制是,IGF2R 的配体 IGF2 促进血管平滑肌细胞的迁移和增殖,造成管腔狭窄、内皮损伤、血管痉挛,并成为动脉粥样硬化及高血压的基础^[9-10]。IGF2R 既是 IGF2 的受体,也是 IGF2 的清道夫,当循环中 IGF2 水平过高时,IGF2R 特异性结合 IGF2 并使之降解,限制其对血管的损伤作用。可以推测,若 IGF2R 功能缺陷,将会使其处理 IGF2 的能力下降,进而促进心脑血管病的发生发展。rs9456497 多态在非编码区,它对 IGF2R 功能的影响尚不清楚,但 Soerensen 等^[6]在丹麦群体尤其在男性中发现 rs9456497 与寿命的密切相关性。本研究发现对照组男性 GA/GG 基因型的频率显著高于女性($P=0.033$),与丹麦的结果类似,但基因型在长寿组和子女组中没呈现差异。GA/GG 基因型有降低长寿组血压、升高子女组及对照组男性 BMI 及 TG 的趋势,同时提高对照组血脂异常率,降低长寿组血脂正常亚组的 TC 和 SBP 水平,降低对照组血脂正常亚组的 DBP 及血脂异常亚组的 LDLC 水平,而升高对照组血脂正常亚组的 TC 水平。可见,rs9456497 多态对本研究群体心血管危险指标的影响缺乏明显的规律性,或换言之,即使有一定的影响,但作用有限,长寿群体脂质谱及其他指标的差异难以用单一基因位点来解释,可能是多个相关位点的多效性及其与环境因素共同作用的结果。因此对红水河长寿群体的全基因组关联研究筛查出更多的相关变异并进行功能印证才有可能较好地揭示该地区长寿的遗传学谜底。

[参考文献]

- [1] Killian JK, Jirtle RL. Genomic structure of the human M6P/IGF2 receptor[J]. Mamm Genome, 1999, 10(1): 74-77.
- [2] Gemma A, Hosoya Y, Uematsu K, et al. Mutation analysis of the gene encoding the human mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor 2 receptor (M6P/IGF2R) in human cell lines resistant to growth inhibition by transforming growth factor beta(1) (TGF-beta(1)) [J]. Lung Cancer, 2000, 30(2): 91-98.
- [3] Akanji AO, Smith RJ. The insulin-like growth factor system, metabolic syndrome, and cardiovascular disease risk[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2012, 10(1): 3-13.
- [4] Gholamhosseini S, Nematipour E, Djazayeri A, et al. ω -3 fatty acid differentially modulated serum levels of IGF1 and IGFBP3 in men with CVD: a randomized, double-blind placebo-controlled study [J]. Nutrition, 2015, 31(3): 480-484.
- [5] Hoyo C, Murphy SK, Schildkraut JM, et al. IGF2R genetic variants, circulating IGF2 concentrations and colon cancer risk in African Americans and Whites[J]. Dis Markers, 2012, 32(2): 133-141.
- [6] Soerensen M, Dato S, Tan Q, et al. Human longevity and variation in GH/IGF-1/insulin signaling, DNA damage signaling and repair and pro/antioxidant pathway genes: cross sectional and longitudinal studies[J]. Exp Gerontol, 2012, 47(5): 379-387.
- [7] Bergman D, Halje M, Nordin M, et al. Insulin-like growth factor 2 in development and disease: a mini-review[J]. Gerontology, 2013, 59(3): 240-249.
- [8] Tsai KH, Lee NH, Chen GY, et al. Dung-shen (Codonopsis pilosula) attenuated the cardiac-impaired insulin-like growth factor II receptor pathway on myocardial cells[J]. Food Chem, 2013, 138(2-3): 1 856-867.
- [9] Chanprasertyothin S, Jongjaroenprasert W, Ongphiphadhanakul B. The association of soluble IGF2R and IGF2R gene polymorphism with type 2 diabetes [J]. J Diabetes Res, 2015, 2015: 216 383.
- [10] Lee SD, Chu CH, Huang EJ, et al. Roles of insulin-like growth factor II in cardiomyoblast apoptosis and in hypertensive rat heart with abdominal aorta ligation[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006, 291(2): E306-314.

(此文编辑 许雪梅)