

脂质代谢相关基因多态性与动脉粥样硬化

于 佳 倪唤春 罗心平

【摘要】 脂质代谢异常是动脉粥样硬化发展的重要因素,受多个脂质代谢相关蛋白的调控。胆固醇酯转运蛋白(CETP)介导血浆脂蛋白之间胆固醇酯的转运,在胆固醇酯逆转运过程中发挥关键作用。氧化低密度脂蛋白受体-1(OLR-1)和 CD36 参与脂质代谢、巨噬细胞泡沫化及动脉粥样硬化斑块形成。CETP、OLR-1 和 CD36 基因多态性影响编码蛋白的生物活性和脂质代谢,与心血管疾病风险相关,被认为是动脉粥样硬化的易感基因。

【关键词】 动脉粥样硬化;胆固醇酯转运蛋白;氧化低密度脂蛋白受体-1;CD36;基因多态性

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.03.013

脂质代谢相关蛋白在动脉粥样硬化发展中发挥重要作用。胆固醇酯转运蛋白(CETP)介导胆固醇酯在 HDL 和富含载脂蛋白 B 脂蛋白之间的交换,在胆固醇逆向转运过程中发挥作用。氧化低密度脂蛋白受体-1(OLR-1)和 CD36 属清道夫受体,参与泡沫细胞形成,与动脉粥样硬化发展密切相关。近年来研究发现,CETP、OLR-1 和 CD36 基因多态性改变了基因表型,影响动脉粥样硬化的发生、发展过程。

1 CETP 基因

CETP 基因位于染色体 16q21,全长约 25kb,包含 16 个外显子和 15 个内含子。CETP 蛋白是一种疏水糖蛋白,包括 476 个氨基酸,4 个 N-连接糖基化位点。CETP 促进胆固醇酯从 HDL 转移至其他脂蛋白,抑制 CETP 可增加高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平、降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。大型临床试验显示,CETP 抑制剂托塞曲匹和达塞曲匹可显著改善患者脂质谱,遗憾的是最终因全因死亡率增高或并未降低心血管事件再发风险而提前终止临床试验^[1-2]。研究发现,CETP 基因多态性影响了其蛋白活性,与脂质代谢以及心血管事件风险相关。

TaqIB 多态性(rs708272)是 CETP 基因中变异频率较高的限制性片段长度多态性,是内含子 1 内第 277 个核苷酸由鸟嘌呤替换成腺嘌呤,记作 B2 等位基因。TaqIB 多态性与冠心病风险的关系尚未明确。Ridker 等^[3]研究发现 B2 等位基因具有降低

冠心病风险的效应。荟萃分析结果也显示 CETP 基因的 TaqIB、I405V (rs5882) 和-629C/A (rs1800775)与冠心病低风险相关。然而也有研究显示 B2 等位基因增加冠心病风险。Peloso 等^[5]研究发现,在发生急性冠脉综合征的高加索人群中 B2B2 基因型分布频率高,且与多血管病变相关,提示 B2 等位基因是早发冠心病和多血管病变的标志物。既往发生过心肌梗死的人群中,B2 等位基因可作为心血管事件再发高风险的预测因子^[6]。此外,TaqIB 与脂质代谢关系密切。对患急性冠脉综合征的高加索人群随访发现,B2B2 基因型个体如果不接受他汀治疗,复发冠状动脉事件的风险升高^[7]。

研究显示该基因还有其他多态性影响脂质代谢及冠心病风险。I405V(rs5882)位于外显子 14,荟萃分析提示 405V 等位基因发挥心血管保护性作用^[8]。R451Q(rs1800777)的 451Q 等位基因可增强 CETP 蛋白活性,与冠状动脉狭窄风险增加相关^[9]。在有心血管疾病家族史的个体中,279G/A 多态性的 GG 纯合子个体更易患动脉粥样硬化^[10]。Johannsen 等^[11]利用与 CETP 活性低下相关的 rs1800775C/A 和 rs708272G/A 多态性,模拟 CETP 抑制剂的药理学效应。随访 34 年后发现,CETP 基因抑制后表现为抗动脉粥样硬化脂质谱,同时缺血性心血管疾病风险下降。此外,CETP 基因多态性影响他汀治疗效果。rs1532624 A 等位基因纯合子患者接受他汀治疗后,总胆固醇和低密度脂蛋白水平下降更明显,rs3764261 T 等位基因携带者接受他汀治疗后 HDL-C 水平增加更明显,而抗心肌梗死的保护作用却减弱了^[12-13]。

2 OLR-1 基因

OLR1 基因位于人染色体 12p12.3-p13.2, 长约 7 kb, 包含 6 个外显子和 5 个内含子, 其中外显子 4~6 编码凝集素样结构域和 3'UTR。OLR-1 蛋白属于 E 类清道夫受体, 表达于内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞和血小板, 特别在斑块纤维帽和肩部区域内高表达^[14]。OLR-1 可增加内皮细胞基质金属蛋白酶的表达和活性, 加剧斑块不稳定性^[15]。

OLR1 基因的 3'UTR-188C/T(rs1050283) 和 501G/C(rs11053646) 研究较多, 与冠心病相关。3'UTR-188C/T 影响外显子剪切或调控元件结合的亲和力, 从而影响 OLR-1 转录。501G/C 位于 OLR-1 外显子 4 内, 导致胞外配体结合域赖氨酸被门冬酰胺替代, 表现为 OLR1 对氧化低密度脂蛋白(ox-LDL) 的结合能力和内吞作用减弱^[16]。

冠状动脉狭窄严重的冠心病患者中, 3'UTR-188 T 等位基因分布频率较高^[17]。188 T 等位基因携带者血浆中抗 ox-LDL 的免疫球蛋白 G 水平高于非携带者, 提示 188T 可能通过改变 ox-LDL 代谢途径来影响冠心病风险。

在老年人群中, 3'UTR-501GC 基因型个体的分泌型氧化低密度脂蛋白受体-1(sOLR-1) 水平显著高于 GG 基因型^[18], sOLR-1 很可能预示着动脉粥样斑块不稳定^[19]。对非洲、亚洲和欧洲人群的研究显示, 501G/C 与冠心病和急性心肌梗死的风险均具有相关性^[20]。在汉族人群中, 急性冠脉综合征组的 501CC 基因型频率显著高于对照组, 501G 携带者发生急性冠脉综合征的风险显著降低, 提示 501G 可能是急性冠脉综合征的保护因子^[21]。在健康人群中, 501CC 基因型携带者的颈总动脉内膜中层显著增厚, 功能分析提示 CC 基因型个体的巨噬细胞 OLR1 mRNA 表达降低, 而炎症因子表达增多, 该基因可能通过炎症途径促进动脉粥样硬化发展^[22]。

3 CD36 基因

CD36 基因位于染色体 7q11.2, 长约 32 kb, 包括 15 个外显子, 属于高度保守的基因家族。CD36 蛋白是细胞表面单糖蛋白, 含 471 个氨基酸, 表达于单核细胞、巨噬细胞和血小板, 可与 ox-LDL、长链脂肪酸、I 型和 IV 型胶原等多种配体结合, 其功能涉及炎症、脂质代谢、巨噬细胞泡沫化及动脉粥样硬化。巨噬细胞表面的 CD36 通过转运 ox-LDL 诱导白细胞介素-8、10、1 β 等的合成^[23], 介导动脉壁炎

症反应, 而 ox-LDL 和白细胞介素等又可上调 CD36, 增加 ox-LDL 的摄取, 加剧炎症反应, 促进动脉粥样硬化发生、发展。

多项研究显示 CD36 基因多态性与血脂代谢相关。对美籍非裔人群的研究发现, 1264T/G(rs3211938) 的 GG 纯合子 CD36 表达缺失, 发生代谢综合征的风险降低^[24]。CD36 基因的 4 个单核苷酸多态性(SNP), 即 rs1761667、rs3211909、rs3211913 及 rs3211938, 影响单核细胞 CD36 蛋白表达, 其中后 2 个 SNP 影响血小板 CD36 表达。Rodrigues 等^[25]对血脂异常进行候选基因相关性研究, 发现 CD36 基因 rs15527483 的 C 等位基因携带者发生血脂异常的风险是非携带者的 4 倍, rs1984112 的 AG 基因型个体发生血脂异常的风险更高。

CD36 基因多态性与动脉粥样硬化风险因子之间具有相关性, 但目前缺乏其与冠心病风险明确关联的证据。对高加索人群中年轻冠心病患者进行的 CD36 基因多态性分析, 探究了位于内含子的 IVS3-6T/C(rs3173798)、IVS4-10G/A(rs3211892), 外显子 6 的 573G/A(rs5956) 和 591A/T(rs141680676) 与心血管风险因子的相关性。IVS4-10A 等位基因与心肌梗死发生时高龄相关。IVS3-6TC 杂合子基因型与 3 项心血管风险因子相关, 即高水平高敏 C 反应蛋白、肥胖和糖尿病, 而该杂合子基因型又与低水平脂蛋白(a) 相关。高水平脂蛋白(a) 是冠心病和中风等疾病的风险因子, 因此推测 C 等位基因也可能在动脉粥样硬化发展过程中发挥保护效应, 但该效应需进一步研究证实^[26]。573A 等位基因与粥样斑块厚度小相关, 591T 等位基因与低踝肱指数相关, 推测等位基因 A 和 T 分别是动脉粥样硬化的保护因子和风险因子^[27]。对高加索人群中早发冠心病、非冠心病成人和新生儿的 CD36 基因变异进行荟萃分析显示, IVS3-6T/C、IVS4-10G/A、550G/A(rs138897347)、591A/T、572C/T(rs143150225) 和 C311T 与早发冠心病之间无相关性^[28]。

4 总结

脂质代谢异常在动脉粥样硬化发展中发挥重要作用, CETP 基因多态性改变 CETP 蛋白活性和表达水平, 影响各类脂蛋白和胆固醇水平, 进而影响冠心病发生风险。清道夫受体 OLR-1 可使基质金属蛋白酶活性增强、表达增加, 加剧斑块不稳定,

其基因多态性与冠状动脉狭窄严重程度、急性冠脉综合征发生风险相关。CD36 基因多态性与动脉壁炎症、脂质代谢、巨噬细胞泡沫化及动脉粥样硬化斑块形成相关,但其与冠心病风险的关系有待进一步研究。基因多态性研究在分子水平上阐述了 CETP、OLR-1 和 CD36 在动脉粥样硬化发展中的作用,帮助我们了解和寻找动脉粥样硬化治疗的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21): 2109-2122.
- [2] Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(22): 2089-2099.
- [3] Ridker PM, Pare G, Parker AN, et al. Polymorphism in the CETP gene region, HDL cholesterol, and risk of future myocardial infarction; Genomewide analysis among 18 245 initially healthy women from the Women's Genome Health Study[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009, 2(1): 26-33.
- [4] Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk[J]. *JAMA*, 2008, 299(23): 2777-2788.
- [5] Peloso GM, Demissie S, Collins D, et al. Common genetic variation in multiple metabolic pathways influences susceptibility to low HDL-cholesterol and coronary heart disease[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(12):3524-3532.
- [6] Corsetti JP, Ryan D, Rainwater DL, et al. Cholesteryl ester transfer protein polymorphism (TaqIB) associates with risk in postinfarction patients with high C-reactive protein and high-density lipoprotein cholesterol levels[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(8): 1657-1664.
- [7] Pillois X, Phuong Do Thi N, Reynaud A, et al. TaqIB polymorphism in cholesterol ester transfer protein (CETP) gene predicts future cardiovascular death in patients experiencing an acute coronary syndrome[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47(9): 1039-1046.
- [8] Sun L, Hu CY, Shi XH, et al. Trans-ethnic shift of the risk genotype in the CETP I405V with longevity; a Chinese case-control study and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72537.
- [9] Rejeb J, Omezzine A, Boumaiza I, et al. Four polymorphisms of cholesteryl ester transfer protein gene and coronary stenosis in a Tunisian population [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2012, 13(9): 546-553.
- [10] Pac-Kozuchowska E, Krawiec P. Cholesterol ester transfer protein (CETP) gene polymorphism and selected parameters of lipid metabolism in children from families with history of

cardiovascular system diseases[J]. *Med Sci Monit*, 2013, 19: 818-825.

- [11] Johannsen TH, Frikke-Schmidt R, Schou J, et al. Genetic inhibition of CETP, ischemic vascular disease and mortality, and possible adverse effects[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(20): 2041-2048.
- [12] Yehya A, Irshaid Y, Saleh AA. Cholesteryl ester transfer protein rs1532624 gene polymorphism is associated with reduced response to statin therapy[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2013, 6(3): 156-162.
- [13] Leusink M, Onland-Moret NC, Asselbergs FW, et al. Cholesteryl ester transfer protein polymorphisms, statin use, and their impact on cholesterol levels and cardiovascular events[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 95(3): 314-320.
- [14] Ishino S, Mukai T, Kuge Y, et al. Targeting of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) with 99mTc-labeled anti-LOX-1 antibody: potential agent for imaging of vulnerable plaque[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(10): 1677-1685.
- [15] Li D, Liu L, Chen H, et al. LOX-1 mediates oxidized low-density lipoprotein-induced expression of matrix metalloproteinases in human coronary artery endothelial cells[J]. *Circulation*, 2003, 107(4): 612-617.
- [16] Mango R, Biocca S, del Vecchio F, et al. In vivo and in vitro studies support that a new splicing isoform of OLR1 gene is protective against acute myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2005, 97(2): 152-158.
- [17] Chen Q, Reis SE, Kammerer C, et al. Genetic variation in lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (LOX1) gene and the risk of coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2003, 107(25): 3146-3151.
- [18] Brinkley TE, Kume N, Mitsuoka H, et al. Variation in the human lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) gene is associated with plasma soluble LOX-1 levels[J]. *Exp Physiol*, 2008, 93(9): 1085-1090.
- [19] Hayashida K, Kume N, Murase T, et al. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome; a novel marker for early diagnosis[J]. *Circulation*, 2005, 112(6):812-818.
- [20] Predazzi IM, Martinez-Labarga C, Vecchione L, et al. Population differences in allele frequencies at the OLR1 locus may suggest geographic disparities in cardiovascular risk events[J]. *Ann Hum Biol*, 2010, 37(2):136-148.
- [21] Wang Y, Rao L, Zhou B, et al. The G501C polymorphism of the oxidized low-density lipoprotein-receptor 1 gene is associated with acute coronary syndrome in the Han Chinese population[J]. *DNA Cell Biol*, 2010, 29(4):201-205.
- [22] Predazzi IM, Norata GD, Vecchione L, et al. Association between OLR1 K167N SNP and intima media thickness of the common carotid artery in the general population[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31086.

- management of human disease[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2011, 20(2): 114-123.
- [10] Ahluwalia N, Lin AY, Tager AM, et al. Inhibited aortic aneurysm formation in BLT1-deficient mice[J]. *J Immunol*, 2007, 179(1): 691-697.
- [11] Xiong W, Knispel RA, Dietz HC, et al. Doxycycline delays aneurysm rupture in a mouse model of Marfan syndrome[J]. *J Vasc surg*, 2008, 47(1): 166-172.
- [12] Freestone T, Turner RJ, Higman DJ, et al. Influence of hypercholesterolemia and adventitial inflammation on the development of aortic aneurysm in rabbits[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(1): 10-17.
- [13] Kimura T, Yoshimura K, Aoki H, et al. Tenascin - C is expressed in abdominal aortic aneurysm tissue with an active degradation process[J]. *Pathol Int*, 2011, 61(10): 559-564.
- [14] Watanabe K, Fujioka D, Saito Y, et al. Group X secretory PLA2 in neutrophils plays a pathogenic role in abdominal aortic aneurysms in mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302(1): H95-H104.
- [15] Aoyama N, Suzuki J, Wang D, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes murine abdominal aortic aneurysms via matrix metalloproteinase - 2 induction [J]. *J Periodontal Res*, 2011, 46(2): 176-183.
- [16] Maynar M, Qian Z, Hernandez J, et al. An animal model of abdominal aortic aneurysm created with peritoneal patch: technique and initial results[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2003, 26(2): 168-176.
- [17] 张 松, 安庆祝, 朱 巍. 大鼠腹主动脉瘤血管移植动物模型的制作[J]. *医学信息*, 2013, 8(14): 147-148.
- [18] Peattie RA, Riehle TJ, Bluth EI, et al. Pulsatile flow in fusiform models of abdominal aortic aneurysm: flow fields, velocity patterns and flow-induced wall stress[J]. *J Biomech Eng*, 2004, 126(4): 438-446.
- [19] 吴建秋, 景在平. 异种移植建立的大鼠腹主动脉瘤形态学特征[J]. *中国病理生理杂志*, 2003, 19(6): 862-864.

(收稿:2013-12-10 修回:2014-04-08)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 175 页)

- [23] Liu W, Yin Y, Zhou Z, et al. OxLDL-induced IL-1 beta secretion promoting foam cells formation was mainly via CD36 mediated ROS production leading to NLRP3 inflammasome activation[J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(1): 33-43.
- [24] Love-Gregory L, Sherva R, Schappe T, et al. Common CD36 SNPs reduce protein expression and may contribute to a protective atherogenic profile[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(1): 193-201.
- [25] Rodrigues AC, Sobrino B, Genvigir FD, et al. Genetic variants in genes related to lipid metabolism and atherosclerosis, dyslipidemia and atorvastatin response[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 417: 8-11.
- [26] Rać ME, Suchy J, Kurzawski G, et al. Polymorphism of the CD36 gene and cardiovascular risk factors in patients with coronary artery disease manifested at a young age [J]. *Biochem Genet*, 2012, 50(1-2): 103-111.
- [27] Rać ME, Safranow K, Rac M, et al. CD36 gene is associated with thickness of atheromatous plaque and ankle-brachial index in patients with early coronary artery disease [J]. *Kardiol Pol*, 2012, 70(9): 918-923.
- [28] Rać ME, Safranow K, Kurzawski G, et al. Is CD36 gene polymorphism in region encoding lipid-binding domain associated with early onset CAD? [J]. *Gene*, 2013, 530(1): 134-137.

(收稿:2013-10-09 修回:2014-04-09)

(本文编辑:梁英超)