

载脂蛋白 A1 基因 rs670 和 rs5069 多态性 对不同体质量指数青少年血脂的影响

宋永砚^{1,2}, 龚仁蓉¹, 张 珍¹, 李元昊¹, 樊 梅¹, 欧国进¹, 方定志¹

¹四川大学 华西基础医学与法医学院生物化学与分子生物学教研室, 成都 610041

²川北医学院 基础医学院生物化学教研室, 四川南充 637007

通信作者: 方定志 电话: 028-85471567, 电子邮件: dzfang@scu.edu.cn

摘要: **目的** 探讨载脂蛋白 A1 基因 (APOA1) rs670 和 rs5069 多态性与不同体质量指数 (BMI) 健康青少年血脂水平的相关性。**方法** 根据 BMI 将 723 名青少年分成 4 组, 从低到高依次为 1 组 [BMI = (17.80 ± 0.75) kg/m²]、2 组 [BMI = (19.39 ± 0.32) kg/m²]、3 组 [BMI = (20.68 ± 0.43) kg/m²] 和 4 组 [BMI = (23.40 ± 2.05) kg/m²]。测定身高、体质量、腰围、臀围、血压、心率、血脂及血糖等指标, 计算 BMI 和腰臀比, 提取基因组 DNA 并采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性法对研究群体进行 APOA1 rs670 和 rs5069 多态性分型。**结果** APOA1 rs670 和 rs5069 多态性不同基因型青少年的身高、体质量、BMI、腰围、臀围、腰臀比、血压、心率、血脂及血糖等指标在 1、2 和 3 组中差异均无统计学意义, 4 组 rs670 多态性 A 等位基因携带者的收缩压 ($P=0.017$) 和血糖水平 ($P=0.009$) 显著高于 GG 基因型青少年, rs5069 多态性 T 等位基因携带者的身高 ($P=0.013$)、体质量 ($P=0.011$) 和臀围 ($P=0.026$) 显著高于 CC 基因型青少年。**结论** 在 BMI 较高的健康青少年中, APOA1 rs670 多态性 A 等位基因与收缩压和血糖水平相关, 降低体质量可能改善 A 等位基因对收缩压和血糖的增高作用。

关键词: 载脂蛋白 A1 基因; 体质量指数; 血脂; 多态性

中图分类号: R713.8 文献标志码: A 文章编号: 1000-503X(2014)04-0369-08

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2014.04.005

Effects of Apolipoprotein A1 Gene rs670 and rs5069 Polymorphisms on the Plasma Lipid Profiles in Healthy Adolescents with Different Body Mass Index

SONG Yong-yan^{1,2}, GONG Ren-rong¹, ZHANG Zhen¹, LI Yuan-hao¹,
FAN Mei¹, OU Guo-jin¹, FANG Ding-zhi¹

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology Laboratory, West China School of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China

²Department of Biochemistry, School of Preclinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637007, China

Corresponding author: FANG Ding-zhi Tel: 028-85471567, E-mail: dzfang@scu.edu.cn

ABSTRACT: Objective To investigate the possible effects of apolipoprotein A1 gene (APOA1) rs670 and rs5069 polymorphisms on plasma lipid profiles in healthy adolescents with different body mass index (BMI). **Methods** Totally 723 adolescents were divided into four groups according to their BMI: group 1 [BMI =

(17.80 ± 0.75) kg/m²], group 2 [BMI = (19.39 ± 0.32) kg/m²], group 3 [BMI = (20.68 ± 0.43) kg/m²], and group 4 [BMI = (23.40 ± 2.05) kg/m²]. Height, weight, waist circumference, hip circumference, blood pressure, heart rate, plasma lipids, and blood glucose were determined, BMI and waist to hip ratio (W/H ratio) were calculated, and genome DNA was extracted for analyzing the genotypes of the APOA1 rs670 and rs5069 polymorphisms by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. **Results** No significant differences in height, weight, BMI, waist circumference, hip circumference, W/H ratio, blood pressure, heart rate, plasma lipids, and blood glucose between APOA1 rs670 or rs5069 genotypes were observed among group 1, group 2, and group 3. In group 4, A carriers of the rs670 polymorphism had significantly higher systolic blood pressure ($P = 0.017$) and blood glucose levels ($P = 0.009$) than the adolescents with the GG genotype. T carriers of the rs5069 polymorphism had significantly higher height ($P = 0.013$), weight ($P = 0.011$), and hip circumference ($P = 0.026$) than the adolescents with the CC genotype. **Conclusions** In healthy adolescents with higher BMI, APOA1 rs670 polymorphism is associated with systolic blood pressure and blood glucose levels. The elevation of systolic blood pressure and blood glucose levels in A carriers of APOA1 rs670 polymorphism may be favorably modulated by weight loss.

Key words: apolipoprotein A1 gene; body mass index; lipid; polymorphism

Acta Acad Med Sin, 2014,36(4):369-376

载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, APOA1) 是高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 的主要载脂蛋白, 参与 HDL 的代谢调节。APOA1 基因内的遗传多态性对该基因的表达及血脂水平均有影响。APOA1 基因内部含有多个变异位点, rs670 (-75 G/A) 多态性位点位于 APOA1 基因启动子区域, 研究显示次要等位基因 A 与血浆 APOA1^[1-4]、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)^[3-7]、低密度脂蛋白胆固醇^[8-9] 和总胆固醇^[8-9] 水平升高相关联。rs5069 (+83C/T) 多态性位于 APOA1 基因的第一内含子, 研究显示次要等位基因 T 与血浆 APOA1^[1,4,8]、HDL-C^[4-6] 和总胆固醇^[8] 水平升高相关联。有关 APOA1 基因 rs670 和 rs5069 多态性对血脂水平的影响, 以往研究绝大多数均在中老年人群中, 较少有研究去探讨这两个变异位点对儿童和青少年血脂水平的影响。但是, 脂代谢紊乱不仅是成年人心血管病的危险因素, 它也以同样的方式导致儿童和青少年血管内膜脂质条纹的形成和动脉粥样硬化的发生和发展^[10]。因此, 探讨 APOA1 基因 rs670 和 rs5069 多态性对儿童和青少年血脂水平的影响对该人群心血管病的防治具有重要意义。

对象和方法

对象 选取四川省都江堰市中学生 723 人, 其中女生 407 人、男生 316 人, 年龄 15 ~ 18 岁, 平均

(16.86 ± 0.59) 岁。参试对象在纳入前进行体检并填写健康调查问卷, 排除有慢性消耗性疾病史或心脑血管疾病史的青少年, 排除正在服用可影响糖脂代谢药物以及激素类药物的青少年。参试对象在纳入前均签署知情同意书。研究群体的甘油三酯 (triglycerides, TG) 水平为 (991.85 ± 391.00) mg/L, 总胆固醇 (total cholesterol, TC) 为 (1388.75 ± 220.65) mg/L, 低密度脂蛋白胆固醇水平为 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 为 (645.46 ± 189.20) mg/L, HDL-C 为 (544.91 ± 107.59) mg/L, 血糖为 (912.80 ± 78.50) mg/L。

一般资料的收集 包括身高、体质量、腰围、臀围、血压等。所有测量按常规方法进行。按体质量/身高² (kg/m²) 计算体质量指数 (body mass index, BMI), 按腰围/臀围计算腰臀比。

实验分组 采用四分位数分组法对研究群体 BMI 进行分组, 从小到大分为 4 组。各组人数及 BMI 水平分别为: 1 组 180 人, BMI (17.80 ± 0.75) kg/m²; 2 组 182 人, BMI (19.39 ± 0.32) kg/m²; 3 组 181 人, BMI (20.68 ± 0.43) kg/m²; 4 组 180 人, BMI (23.40 ± 2.05) kg/m²。

血脂及血糖测定 采血前 24 h 内限制高脂饮食, 不饮酒, 不做剧烈体力活动。于早上 7 点之前采集空腹静脉血 5 ml, 分成两份, 一份用于制备血浆测定血脂浓度, 另一份用于提取基因组 DNA。血脂测定采用浙江东瓯诊断产品有限公司的酶法测定试剂盒, 具体操作严格按试剂盒说明书进行。所有指标

测定重复 3 次。

APOA1 rs670 和 rs5069 多态性分析

DNA 提取: 从外周血白细胞中提取基因组 DNA, 采用天根生化科技公司的血液基因组提取试剂盒进行提取, 具体操作过程严格按试剂盒说明书进行。

PCR 扩增: PCR 扩增含有 APOA1 rs670 和 rs5069 多态性位点的 DNA 片段。引物序列由上海生物工程有限公司合成, 正向引物为 5'-AGGGACAGAGCTGATCCTT-GAACTCTTAAG-3', 反向引物为 5'-TTAGGGGACAC-CTAGCCCTCAGGAAGAGCA-3'。PCR 反应体系 (25 μ l) 中含有 DNA 模板 1 μ g, 上游和下游引物各 0.8 μ mol/L, dNTP 各 200 μ mol/L, Taq DNA 聚合酶 1.25 U。PCR 扩增包括: 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min; 95 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 58 $^{\circ}$ C 退火 40 s 和 72 $^{\circ}$ C 延伸 40 s, 共 35 次循环; 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min。

限制性核酸内切酶分析: MspI 酶切反应体系 (10 μ l): 1 μ l 10 \times 限制性内切酶缓冲液与 7 μ l ddH₂O 充分混匀后, 加入 2 μ l PCR 扩增产物和 5 U MspI 内切酶。1 000 r/min 瞬时离心 30 s (转子半径为 7.5 cm), 37 $^{\circ}$ C 水浴中酶切 16 h。3% 琼脂糖凝胶电泳, 凝胶成像系统显色鉴定各组样本的基因型。

统计学处理 采用 SPSS 11.5 软件进行统计分析。所有数据采用均数 \pm 标准差表示。不符合正态分布的计量资料 (如 TG) 进行对数转换后纳入统计分析。采用 χ^2 检验比较 BMI 各组之间基因型及等位基因频率的差异。采用 One-way ANOVA 检验比较 BMI 组内不同基因型之间计量资料的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

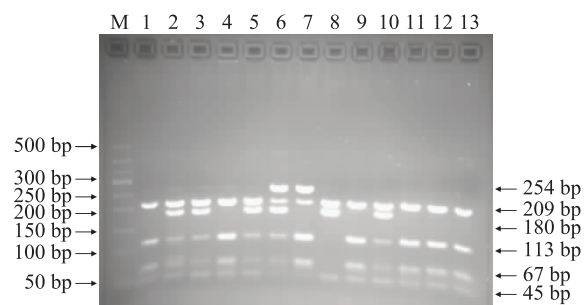
APOA1 rs670 和 rs5069 位点在研究群体中的基因型及等位基因频率 rs670 位点位于 APOA1 基因的启动子区域, rs5069 位点位于 APOA1 基因的第一内含子, 对包含这两个多态性位点的 DNA 区域进行 PCR 扩增, 扩增片段总长度为 434 bp。被扩增的 DNA 片段上含有 3 个 Msp I 酶切位点, 包括两个多态性位点 (rs670 位点和 rs5069 位点) 和 1 个固有切点。rs670 多态性由 G (鸟嘌呤) 变异成 A (腺嘌呤) 生成, G 为主要等位基因, A 为次要等位基因。G 所在的核苷酸短序列可被限制酶 Msp I 识别和切割 (5'-C[↓]CGG-3'), 而 A 不能。酶切后的电泳图谱上, GG 基因型含有 113 和 67 bp 两个片段, GA 基因型含有 180、113

和 67 bp 3 个片段, AA 基因型仅含 180 bp 的片段。rs5069 多态性由 C (胞嘧啶) 变异成 T (胸腺嘧啶) 产生, C 为主要等位基因, T 为次要等位基因。C 构成的核苷酸短序列可被限制酶 Msp I 识别和切割, 而 T 不能。酶切后的电泳图谱上, CC 基因型含有 209 和 45 bp 两个片段, CT 基因型含有 254、209 和 45 bp 3 个片段, TT 基因型仅含 254 bp 片段 (图 1)。

APOA1 rs670 位点基因型频率 ($\chi^2 = 0.446$, $P = 0.931$) 及等位基因频率 ($\chi^2 = 1.005$, $P = 0.800$) 在 BMI 各组差异无统计学意义; APOA1 rs5069 位点基因型频率 ($\chi^2 = 0.336$, $P = 0.953$) 及等位基因频率 ($\chi^2 = 0.405$, $P = 0.939$) 在 BMI 各组差异亦无统计学意义 (表 1)。

APOA1 rs670 多态性对不同 BMI 青少年生理生化指标的影响 1、2 和 3 组中所有指标在不同基因型青少年之间差异均无统计学意义。4 组除 A 等位基因携带者的收缩压 ($P = 0.017$) 和血糖水平 ($P = 0.009$) 显著高于 GG 基因型参试者外, 其他指标差异均无统计学意义 (表 2)。

APOA1 rs5069 多态性对不同 BMI 青少年生理生化指标的影响 1、2 和 3 组中所有指标在不同基因型青少年之间差异均无统计学意义。4 组中除 T 等位基因携带者的身高 ($P = 0.013$)、体质量 ($P = 0.011$) 和臀围 ($P = 0.026$) 显著高于 CC 基因型参试者外, 其他指标差异均无统计学意义 (表 3)。



APOA1: 载脂蛋白 A1 基因; M: 标准分子量 DNA; rs670 位点: 1、4、7、9、11、12、13 泳道为 GG 基因型, 2、3、5、6、10 泳道为 GA 基因型, 8 泳道为 AA 基因型; rs5069 位点: 1~5 和 8~13 泳道为 CC 基因型, 6 和 7 泳道为 CT 基因型

APOA1: apolipoprotein A1 gene; M: DNA marker; rs670 site: 1, 4, 7, 9, 11, 12 and 13 lanes: GG genotype; 2, 3, 5, 6 and 10 lanes: GA genotype; 8 lane: AA genotype; rs5069 site: 1-5, 8-13 lanes: CC genotype; 6 and 7 lanes: CT genotype

图 1 APOA1 rs670 和 rs5069 多态性 MspI 酶切后的电泳图谱

Fig1 Electrophoresis map of the DNA fragments containing the rs670 and rs5069 polymorphism sites of APOA1 after digestion by MspI

表 1 不同 BMI 组中 APOA1 rs670 和 rs5069 多态性位点的基因型及等位基因频率分布
Table 1 Genotype and allele frequencies of the APOA1 rs670 and rs5069 polymorphisms in the different BMI groups

分组 Group	rs670				rs5069			
	GG 基因型 参试者	A 等位基因 携带者	G	A	CC 基因型 参试者	T 等位基因 携带者	C	T
	GG genotype [n (%)]	A carriers [n (%)]			CC genotype [n (%)]	T carriers [n (%)]		
1 组 Group 1 (n = 180)	95 (52.8)	85 (47.2)	0.725	0.275	153 (85.0)	27 (15.0)	0.922	0.078
2 组 Group 2 (n = 182)	102 (56.0)	80 (44.0)	0.747	0.253	158 (86.8)	24 (13.2)	0.934	0.066
3 组 Group 3 (n = 181)	98 (54.1)	83 (45.9)	0.751	0.249	155 (85.6)	26 (14.4)	0.925	0.075
4 组 Group 4 (n = 180)	96 (53.3)	84 (46.7)	0.728	0.272	156 (86.7)	24 (13.3)	0.928	0.072
χ^2 值 χ^2 values	0.446		1.005		0.336		0.405	
P 值 P values	0.931		0.800		0.953		0.939	

BMI: 体质量指数; 1 组: BMI = (17.80 ± 0.75) kg/m² 组; 2 组: BMI = (19.39 ± 0.32) kg/m² 组; 3 组: BMI = (20.68 ± 0.43) kg/m² 组; 4 组: BMI = (23.40 ± 2.05) kg/m² 组

BMI: body mass index; Group 1: BMI = (17.80 ± 0.75) kg/m² group; Group 2: BMI = (19.39 ± 0.32) kg/m² group; Group 3: BMI = (20.68 ± 0.43) kg/m² group; Group 4: BMI = (23.40 ± 2.05) kg/m² group

表 2 不同 BMI 组中 APOA1 rs670 多态性不同基因型青少年生理生化指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Physiological and biochemical indicators of the adolescents with different APOA1 rs670 genotypes in the four different BMI groups ($\bar{x} \pm s$)

分组 Group	年龄 (岁) Age (year)	身高 Height (cm)	体质量 Body mass (kg)	BMI (kg/m ²)	腰围 Waist circumference (cm)	臀围 Hip circumference (cm)	腰臀比 Waist to hip ratio	收缩压 Systolic blood pressure (mmHg)
1 组 Group 1								
GG 基因型参试者 GG genotype (n = 95)	16.89 ± 0.57	164.38 ± 6.98	48.07 ± 4.45	17.76 ± 0.78	64.64 ± 3.45	85.50 ± 2.90	0.76 ± 0.03	116.70 ± 11.55
A 等位基因携带者 A carriers (n = 85)	16.81 ± 0.57	163.05 ± 7.47	47.53 ± 4.53	17.84 ± 0.71	64.56 ± 3.54	85.69 ± 3.06	0.75 ± 0.03	118.29 ± 12.11
P 值 P value	0.331	0.220	0.419	0.468	0.883	0.666	0.670	0.369
2 组 Group 2								
GG 基因型参试者 GG genotype (n = 102)	16.97 ± 0.62	163.83 ± 8.10	52.28 ± 5.25	19.43 ± 0.31	67.72 ± 3.14	88.63 ± 3.12	0.76 ± 0.03	120.41 ± 11.72
A 等位基因携带者 A carriers (n = 80)	16.88 ± 0.53	162.25 ± 7.35	51.05 ± 4.64	19.35 ± 0.33	67.44 ± 3.57	88.64 ± 2.74	0.76 ± 0.04	119.80 ± 12.39
P 值 P value	0.276	0.176	0.101	0.120	0.571	0.977	0.576	0.734
3 组 Group 3								
GG 基因型参试者 GG genotype (n = 98)	16.83 ± 0.05	159.88 ± 7.15	53.01 ± 4.74	20.70 ± 0.39	70.26 ± 3.25	89.56 ± 2.54	0.78 ± 0.03	116.90 ± 12.50
A 等位基因携带者 A carriers (n = 83)	16.83 ± 0.05	160.77 ± 8.48	53.50 ± 5.51	20.65 ± 0.45	70.78 ± 3.70	90.00 ± 3.16	0.78 ± 0.03	118.68 ± 11.32
P 值 P value	0.955	0.445	0.521	0.451	0.314	0.296	0.690	0.321
4 组 Group 4								
GG 基因型参试者 GG genotype (n = 96)	16.80 ± 0.60	158.80 ± 7.63	59.06 ± 8.08	23.34 ± 1.98	76.37 ± 6.66	93.70 ± 4.74	0.81 ± 0.04	117.39 ± 10.72
A 等位基因携带者 A carriers (n = 84)	16.85 ± 0.63	158.60 ± 7.32	59.25 ± 8.76	23.46 ± 2.12	76.61 ± 6.30	93.90 ± 5.03	0.81 ± 0.04	121.44 ± 11.88
P 值 P value	0.641	0.855	0.885	0.687	0.808	0.787	0.864	0.017

续表 2

分组 Group	舒张压 Diastolic blood pressure (mmHg)	心率(次/min) Heart rate (number/min)	三酰甘油 Triacylglycerol (mg/L)	总胆固醇 Total cholesterol (mg/L)	高密度脂蛋白胆固醇 High-density lipoprotein cholesterol (mg/L)	低密度脂蛋白胆固醇 Low-density lipoprotein cholesterol (mg/L)	血糖 Glucose (mg/L)
1 组 Group 1							
GG 基因型参试者 GG genotype (n=95)	71.77 ± 10.30	83.41 ± 10.21	853.90 ± 285.51	1 343.07 ± 195.36	572.82 ± 96.14	599.48 ± 161.40	902.92 ± 69.11
A 等位基因携带者 A carriers (n=85)	72.67 ± 10.97	82.58 ± 11.95	884.00 ± 343.51	1 355.62 ± 213.31	576.22 ± 116.13	602.60 ± 173.43	912.96 ± 74.10
P 值 P value	0.575	0.619	0.522	0.681	0.830	0.900	0.348
2 组 Group 2							
GG 基因型参试者 GG genotype (n=102)	73.37 ± 9.77	80.89 ± 11.06	966.14 ± 309.55	1 368.83 ± 212.74	543.86 ± 114.28	631.74 ± 189.19	904.62 ± 62.86
A 等位基因携带者 A carriers (n=80)	72.30 ± 11.12	81.75 ± 9.80	960.42 ± 325.99	1 415.35 ± 200.37	566.09 ± 118.13	657.18 ± 160.41	919.32 ± 80.85
P 值 P value	0.490	0.586	0.904	0.135	0.201	0.338	0.169
3 组 Group 3							
GG 基因型参试者 GG genotype (n=98)	71.31 ± 11.33	81.28 ± 11.41	1 020.42 ± 399.50	1 351.51 ± 196.55	530.72 ± 86.41	616.71 ± 168.31	918.66 ± 87.78
A 等位基因携带者 A carriers (n=83)	71.85 ± 11.12	83.14 ± 12.70	953.68 ± 348.78	1 374.11 ± 235.99	547.90 ± 111.98	635.47 ± 205.54	914.08 ± 69.29
P 值 P value	0.748	0.302	0.237	0.483	0.246	0.500	0.701
4 组 Group 4							
GG 基因型参试者 GG genotype (n=96)	72.73 ± 10.01	82.18 ± 10.91	1 135.53 ± 483.62	1 438.77 ± 234.50	510.48 ± 92.31	701.18 ± 208.26	899.60 ± 78.54
A 等位基因携带者 A carriers (n=84)	74.71 ± 10.14	84.60 ± 10.56	1 158.28 ± 486.03	1 473.51 ± 247.31	515.75 ± 108.28	726.10 ± 207.38	934.52 ± 99.23
P 值 P value	0.191	0.134	0.754	0.335	0.725	0.423	0.009

1 mmHg = 0.133 kPa

表 3 不同 BMI 组中 APOA1 rs5069 多态性不同基因型青少年生理生化指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Physiological and biochemical indicators of the adolescents with different APOA1 rs5069 genotypes
 in the four different BMI groups ($\bar{x} \pm s$)

分组 Group	年龄 (岁) Age (year)	身高 Height (cm)	体质量 Body mass (kg)	BMI (kg/m ²)	腰围 Waist circumference (cm)	臀围 Hip circumference (cm)	腰臀比 Waist to hip ratio	收缩压 Systolic blood pressure (mmHg)
1 组 Group 1								
CC 基因型参试者 CC genotype (n=153)	16.84 ± 0.57	163.63 ± 7.23	47.73 ± 4.55	17.79 ± 0.74	64.59 ± 3.39	85.59 ± 3.05	0.75 ± 0.03	117.81 ± 11.92
T 等位基因携带者 T carriers (n=27)	16.96 ± 0.51	164.42 ± 7.30	48.28 ± 4.14	17.84 ± 0.79	64.69 ± 4.03	85.58 ± 2.52	0.75 ± 0.03	115.40 ± 11.15
P 值 P value	0.290	0.602	0.557	0.733	0.890	0.987	0.856	0.330
2 组 Group 2								
CC 基因型参试者 CC genotype (n=158)	16.93 ± 0.60	163.10 ± 8.12	51.73 ± 5.23	19.40 ± 0.32	67.66 ± 3.44	88.65 ± 3.04	0.76 ± 0.04	120.26 ± 12.25
T 等位基因携带者 T carriers (n=24)	16.92 ± 0.40	163.36 ± 5.33	51.78 ± 3.35	19.38 ± 0.30	67.22 ± 2.54	88.55 ± 2.32	0.75 ± 0.03	119.33 ± 10.29
P 值 P value	0.915	0.880	0.965	0.853	0.552	0.876	0.628	0.724

续表 3

分组 Group	年龄 (岁) Age (year)	身高 Height (cm)	体质量 Body mass (kg)	BMI (kg/m ²)	腰围 Waist circumference (cm)	臀围 Hip circumference (cm)	腰臀比 Waist to hip ratio	收缩压 Systolic blood pressure (mmHg)
3 组 Group 3								
CC 基因型参试者 CC genotype (n = 155)	16.86 ± 0.55	160.48 ± 7.97	53.29 ± 5.19	20.74 ± 0.42	70.41 ± 3.51	89.72 ± 2.92	0.78 ± 0.03	118.10 ± 11.63
T 等位基因携带者 T carriers (n = 26)	16.62 ± 0.57	159.21 ± 6.56	52.94 ± 4.58	20.84 ± 0.37	71.06 ± 3.20	90.03 ± 2.32	0.78 ± 0.03	115.42 ± 13.89
P 值 P value	0.057	0.443	0.749	0.118	0.373	0.605	0.536	0.291
4 组 Group 4								
CC 基因型参试者 CC genotype (n = 156)	16.82 ± 0.62	158.17 ± 7.32	58.53 ± 8.39	23.31 ± 2.03	76.31 ± 6.60	93.48 ± 4.89	0.81 ± 0.04	118.88 ± 11.70
T 等位基因携带者 T carriers (n = 24)	16.83 ± 0.56	162.22 ± 7.61	63.20 ± 7.25	24.00 ± 2.05	77.64 ± 5.59	95.85 ± 4.23	0.81 ± 0.05	121.87 ± 9.22
P 值 P value	0.925	0.013	0.011	0.124	0.350	0.026	0.594	0.234
分组 Group	舒张压 Diastolic blood pressure (mmHg)	心率(次/min) Heart rate (number/min)	三酰甘油 Triacylglycerol (mg/L)	总胆固醇 Total cholesterol (mg/L)	高密度脂蛋白胆固醇 High-density lipoprotein cholesterol (mg/L)	低密度脂蛋白胆固醇 Low-density lipoprotein cholesterol (mg/L)	血糖 Glucose (mg/L)	
1 组 Group 1								
CC 基因型参试者 CC genotype (n = 153)	72.27 ± 10.98	82.75 ± 11.02	873.54 ± 317.29	1 354.31 ± 198.41	572.66 ± 104.14	606.94 ± 162.31	906.88 ± 73.07	
T 等位基因携带者 T carriers (n = 27)	71.77 ± 8.26	84.51 ± 11.25	837.37 ± 296.32	1 318.91 ± 232.39	584.42 ± 116.12	567.02 ± 189.61	912.06 ± 62.81	
P 值 P value	0.823	0.447	0.582	0.406	0.596	0.252	0.730	
2 组 Group 2								
CC 基因型参试者 CC genotype (n = 158)	72.65 ± 10.47	81.28 ± 10.92	974.23 ± 320.93	1 381.05 ± 216.49	549.58 ± 113.92	636.63 ± 183.61	914.13 ± 72.33	
T 等位基因携带者 T carriers (n = 24)	74.54 ± 9.73	81.16 ± 7.40	893.81 ± 277.38	1 443.42 ± 131.94	580.31 ± 129.65	684.34 ± 121.00	890.99 ± 63.47	
P 值 P value	0.407	0.959	0.247	0.172	0.228	0.220	0.140	
3 组 Group 3								
CC 基因型参试者 CC genotype (n = 155)	71.96 ± 11.42	82.45 ± 12.53	985.45 ± 384.13	1 361.07 ± 219.36	536.13 ± 98.93	627.85 ± 188.98	915.46 ± 77.00	
T 等位基因携带者 T carriers (n = 26)	69.15 ± 9.71	80.26 ± 8.36	1 015.83 ± 341.34	1 366.67 ± 192.47	553.32 ± 100.44	610.18 ± 169.81	923.11 ± 95.45	
P 值 P value	0.237	0.393	0.705	0.903	0.414	0.655	0.652	
4 组 Group 4								
CC 基因型参试者 CC genotype (n = 156)	73.26 ± 10.17	83.37 ± 11.12	1 155.86 ± 487.91	1 460.05 ± 240.20	514.28 ± 104.96	714.60 ± 208.79	916.19 ± 95.08	
T 等位基因携带者 T carriers (n = 24)	76.25 ± 9.36	82.95 ± 8.47	1 083.05 ± 458.72	1 422.04 ± 245.09	504.26 ± 56.80	701.17 ± 203.94	913.95 ± 49.61	
P 值 P value	0.178	0.862	0.494	0.473	0.649	0.769	0.910	

讨 论

APOA1 存在于 HDL 中, 是 HDL 的主要载脂蛋白。HDL 的主要功能是将外周胆固醇逆向转运至肝, 转变成胆汁酸盐排出体外。除了参与胆固醇逆向转运外, HDL 在体内还具有抗炎、抗氧化、抗栓塞等生理功能^[11-12]。血浆胆固醇水平升高是心血管病的主要危险因素, HDL 通过胆固醇逆向转运而降低血浆胆固醇水平, 因此具有抗动脉粥样硬化的作用。研究显示血浆 HDL 水平降低伴随心血管病发病风险增高^[13-14]。

APOA1 的功能是激活卵磷脂-胆固醇酯转移酶, 卵磷脂-胆固醇酯转移酶被激活后催化游离胆固醇酯化成胆固醇酯, 胆固醇酯进入新生盘状 HDL 内核, HDL 逐渐成熟变成球状颗粒。APOA1 基因上含有多个遗传变异位点, 其中位于启动子区的 rs670 位点和位于第一内含子的 rs5069 位点研究较多。研究显示, APOA1 rs670 和 rs5069 多态性与血浆 APOA1、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇水平存在相关性, 但报道结果不尽一致^[1-9]。Wang 等^[6]在 143 例成年高加索人种中, 发现 rs670 位点 A 等位基因和 rs5069 位点 T 等位基因均可显著升高血浆 HDL-C 水平; 在 100 例儿童高加索人种中, rs5069 多态性与 HDL-C 水平具有显著相关性, 但 rs670 多态性与 HDL-C 水平无相关性。在欧洲的一项研究中, 研究人员发现无论在男性还是女性中, rs670 位点 A 等位基因均可显著升高 APOA1 和 HDL-C 的血浆水平, 而且不受地理区域和语言的影响^[3]。在我国汉族人群中, Zou 等^[4]研究显示 rs670 位点 A 等位基因和 rs5069 位点 T 等位基因可显著升高血浆 APOA1 和 HDL-C 水平。在本研究的所有组别中, 均未发现血浆脂质水平与 APOA1 rs670 和 rs5069 多态性存在相关性, 这可能跟本研究群体的年龄结构特点有关。以往的相关研究绝大多数是在中老年人中进行, 而本研究的对象为青少年, 年龄在 15~18 岁, 平均 (16.86±0.59) 岁。儿童和青少年的脂代谢较为稳定, 不易受遗传变异的影响。

本研究 rs670 多态性不同基因型青少年的生理生化指标在 1、2 和 3 组中差异均无统计学意义, 4 组 A 等位基因携带者的血糖水平和收缩压显著高于 GG 基因型青少年。Chen 等^[15]研究显示 APOA1 rs670 多态性与收缩压显著相关, Logistic 回归分析显示 G 等位基因是升高收缩压的危险因素。但在另一项研究中, 未发现 APOA1 rs670 多态性与血压存在相关性^[16]。本研

究在 BMI 较高的青少年中, A 等位基因携带者收缩压显著升高。APOA1 rs670 多态性与血压的相关性有待进一步阐明。本研究显示在 BMI 较高的青少年中 A 等位基因携带者的血糖水平显著高于 GG 基因型青少年。

rs5069 多态性不同基因型青少年的生理生化指标在 1、2 和 3 组中差异均无统计学意义, 4 组 T 等位基因携带者的身高、体质量和臀围显著高于 CC 基因型青少年。Chen 等^[15]在 2 型糖尿病人群中发现 rs5069 多态性与 BMI 和腰臀比相关, C 等位基因携带者 BMI 和腰臀比显著升高。本研究在 BMI 较高的青少年中, T 等位基因携带者的身高、体质量和臀围显著高于 CC 基因型青少年。rs5069 位点存在于 APOA1 基因的第一内含子内, 该多态性位点不是影响身高、体质量及臀围等人体测量指标的功能性变异, 很可能与其他影响人体测量指标的功能性变异连锁不平衡。

综上, 在青少年群体中, APOA1 rs670 多态性 A 等位基因与收缩压和血糖水平升高相关联, 但这种关联性仅在 BMI 较高的青少年中出现, 具体机制尚有待于进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Kamboh MI, Aston CE, Nestlerode CM, et al. Haplotype analysis of two APOA1/MspI polymorphisms in relation to plasma levels of apo A-I and HDL-cholesterol [J]. *Atherosclerosis*, 1996, 127(2):255-262.
- [2] Saha N, Tay JS, Low PS, et al. Guanidine to adenine (G/A) substitution in the promoter region of the apolipoprotein AI gene is associated with elevated serum apolipoprotein AI levels in Chinese non-smokers [J]. *Genet Epidemiol*, 1994, 11(3):255-264.
- [3] Talmud PJ, Ye S, Humphries SE. Polymorphism in the promoter region of the apolipoprotein AI gene associated with differences in apolipoprotein AI levels [J]. *Genet Epidemiol*, 1994, 11(3):265-280.
- [4] Zou Y, Hu D, Yang X, et al. Relationships among apolipoprotein AI gene polymorphisms, lipid levels and coronary atherosclerosis disease [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116(5):665-668.
- [5] Ma YQ, Thomas GN, Ng MC, et al. Association of two apolipoprotein A-I gene MspI polymorphisms with high density lipoprotein (HDL) -cholesterol levels and indices of obesity in selected healthy Chinese subjects and in patients with early-onset type 2 diabetes [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 59(4):442-449.

- [6] Wang XL, Badenhop R, Humphrey KE, et al. New MspI polymorphism at + 83 bp of the human apolipoprotein AI gene: association with increased circulating high density lipoprotein cholesterol levels [J]. *Genet Epidemiol*, 1996, 13(1):1-10.
- [7] Smach MA, Edziri H, Charfeddine B, et al. Polymorphism in apoA1 influences high-density lipoprotein cholesterol levels but is not a major risk factor of alzheimer's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2011, 1(1):249-257.
- [8] Larson IA, Ordovas JM, Barnard JR, et al. Effects of apolipoprotein A-I genetic variations on plasma apolipoprotein, serum lipoprotein and glucose levels [J]. *Clin Genet*, 2002, 61(3):176-184.
- [9] Al-Bustan SA, Al-Serri AE, Annice BG, et al. Re-sequencing of the APOAI promoter region and the genetic association of the -75G > A polymorphism with increased cholesterol and low density lipoprotein levels among a sample of the Kuwaiti population [J]. *BMC Med Genet*, 2013, 14:90.
- [10] 向伟. 小儿血脂异常—基础与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 319-388.
- [11] 陈保生. 载脂蛋白的结构和功能与病毒病的预防和治疗 [J]. *中国医学科学院学报*, 2007, 29(3):448-451.
- [12] White CR, Datta G, Mochon P, et al. Vasculoprotective effects of apolipoprotein mimetic peptides: an evolving paradigm in HDL therapy [J]. *Vasc Dis Prev*, 2009, 6(1):122-130.
- [13] Ascaso JF, Fernández-Cruz A, González Santos P, et al. Significance of high density lipoprotein-cholesterol in cardiovascular risk prevention; recommendations of the HDL forum [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2004, 4(5):299-314.
- [14] Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels [J]. *Postgrad Med J*, 2008, 94(6):706-714.
- [15] Chen ES, Mazzotti DR, Furuya TK, et al. Apolipoprotein AI gene polymorphisms as risk factors for hypertension and obesity [J]. *Clin Exp Med*, 2009, 9(4):319-325.
- [16] Ma YQ, Thomas GN, Tomlinson B. Association of two apolipoprotein A-I gene MspI polymorphisms with lipid and blood pressure levels [J]. *Int J Cardiol*, 2005, 102(2):309-314.

(收稿日期: 2014-02-12)