

• 论 著 •

ABCA1 基因多态性及其与代谢综合征关联性分析

曹 红¹, 牛 红², 李 岩², 万岐江³

(1. 海南省三亚市中医院内科 527000; 2. 新疆维吾尔自治区石河子市中医院心血管内科 832000; 3. 新疆维吾尔自治区石河子市人民医院护理部 832000)

摘要:目的 探讨汉族人群三磷酸腺苷结合盒转运子 A1(ABCA1)基因 rs2230806 位点多态性与代谢综合征之间的关系。**方法** 收集 2014 年 6 月至 2016 年 2 月新疆维吾尔自治区石河子市人民医院及石河子中医院住院患者中无血缘关系的代谢综合征患者 326 例作为病例组,选取同期住院非代谢综合征患者 308 例为对照组。采用 SNaPshot 技术分析 rs2230806 位点基因型。**结果** 两组患者 ABCA1 基因 rs2230806 位点基因型和等位基因频率分布差异有统计学意义($P < 0.05$)。携带 rs2230806-G 等位基因的个体患代谢综合征的风险是携带 rs2230806-A 等位基因个体的 1.320 倍,差异有统计学意义($P = 0.014, 95\% CI: 1.058 \sim 1.646$)。两组不同基因型间的血脂水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** ABCA1 基因 rs2230806 位点 G 等位基因是汉族人群患代谢综合征的危险因素;rs2230806 位点等位基因多态性对血脂水平无明显影响。

关键词:三磷酸腺苷结合盒转运子 A1; 代谢综合征; 血脂

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.20.019 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)20-3026-04

Analysis on relationship between ABCA 1 gene polymorphism and metabolic syndrome

CAO Hong¹, NIU Hong², LI Yan², WAN Qijiang³

(1. Department of Internal Medicine, Sanya Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Sanya, Hainan 527000, China; 2. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Shihezi Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 3. Department of Nursing, Shihezi Municipal People's Hospital, Shihezi, Xinjiang 832000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the ATP-binding cassette transporter A1(ABCA1) gene polymorphism and metabolic syndrome(MS). **Methods** A total of 326 unrelated MS in patients and 308 MS-free inpatients simultaneously treated in Xinjiang Shihezi Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine and Municipal People's hospitals from June 2014 to February 2016 were collected. Genotyping of rs2230806 locus in ABCA1 gene was analyzed by SNaPshot technique. **Results** ABCA1 gene rs2230806 locus genotypes and allele frequency distribution had statistically significantly difference between the two group($P < 0.05$). The risk suffering from MS in the patients carrying rs2230806-G allele was 1.320 times of that in the patients carryingrs2230806-A, the difference was statistically significant($P = 0.014, 95\% CI: 1.058 - 1.646$). The blood fat level in the two group had no statistically significant difference among different genotypes genotypes ($P > 0.05$). **Conclusion** ABCA1 gene rs2230806-G allele is a risk factor of MS in Han nationality; Rs2230806locus allele polymorphism has no influence on serum lipid level.

Key words: ATP-binding cassette transporter A1; metabolic syndrome; serum lipid

三磷酸腺苷结合盒转运子 A1(ABCA1)基因所编码的 ABCA1 蛋白在胆固醇的逆向转运和机体高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的形成中起到关键作用^[1]。当 ABCA1 基因发生突变时,可影响其蛋白质的转录和翻译,从而影响机体血脂水平。目前国内外学者大多集中于研究 ABCA1 基因多态性与血脂水平和冠心病之间的关系,较少有关于 ABCA1 基因多态性与其他疾病之间关系的报道。近年来,随着深入研究,有学者研究发现 ABCA1 蛋白表达于身体其他组织,提示 ABCA1 蛋白可能具有其他不同的功能^[1]。相关学者研究发现 ABCA1 基因多态性与机体血脂异常、肥胖、炎性反应及糖尿病等疾病存在相关性^[2-5]。血脂异常、肥胖和炎性反应是代谢综合征的危险因素,ABCA1 基因多态性与代谢综合征的发病风险是否相关,对此问题的研究将会为代谢综合征的遗传易感机制提供新的思路。本研究采用病例对照设计方法,探讨 ABCA1 基因最常见位点 rs2230806 位点多态性与代谢综合征的关系,现报道

如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月至 2016 年 2 月新疆维吾尔自治区石河子市人民医院和中医院住院确诊的代谢综合征患者 326 例作为病例组,同期住院确诊的非代谢综合征患者 308 例作为对照组。其中对照组男 162 例、女 146 例,平均年龄(42.32±13.04)岁,平均身高(157.35±6.32)cm,平均体质量(52.31±6.77)kg,平均体质量指数(BMI)平均(19.81±1.09)kg/m²,吸烟 42 例(13.63%),饮酒 46 例(14.93%);病例组男 168 例、女 158 例,平均年龄(41.67±12.10)岁,平均身高(158.56±8.22)cm,平均体质量(68.21±8.72)kg,平均 BMI(27.13±2.46)kg/m²,吸烟 72 例(22.09%),饮酒 66 例(20.25%)。纳入标准:均为汉族人群。排除标准:妊娠和哺乳期妇女,患有肿瘤、结核和感染性疾病患者。所有受试对象均签订知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基本资料收集 所有受试对象均进行问卷调查,包括人口学基本资料和个人吸烟饮酒等生活习惯的调查,同时测量血压、身高、体质量、腰围、臀围。采用 Olympus AU-800 全自动生化分析仪(日本 Olympus 光学株式会社)检测血液中 HDL-C、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和总胆固醇(TC)水平。

1.2.2 诊断标准 参照 2005 年国际糖尿病联盟对代谢综合征的诊断标准^[7]:具有中心性肥胖(在中国人群定义为男性腰围>90 cm,女性腰围>80 cm 的个体并同时伴有下任意 2 项即可诊断为代谢综合征。(1)血清 TG≥1.70 mmol/L 或已接受治疗;(2)血清 HDL-C:男性<1.03 mmol/L,女性<1.29 mmol/L 或已接受治疗;(3)收缩压(SBP)≥130 mm Hg 或舒张压(DBP)≥85 mm Hg 或已诊断高血压并接受治疗;(4)空腹血糖(FPG)≥5.6 mmol/L,此前已诊断 2 型糖尿病并接受相应治疗。

1.2.3 DNA 提取 抽取研究对象空腹静脉血 5 mL,采用北京天为时代公司提供的全血基因组 DNA 快速提取试剂盒提取血液基因组 DNA,采用紫外分光光度计对抽提的 DNA 样本进行质控:吸光度 1.7~2.0,水平>50 μg/μL。将提取好的 DNA 样品存放于 4℃冰箱备用。

1.2.4 rs2230806 位点测序 AssayDesigner 3.0 软件设计引物:上游引物为 5'-CTT GTG CTT GTC TCT CTT TGC-3',

下游引物为 5'-ATT GGC TTC AGG ATG TCC ATG-3'。将提取好的 DNA 标本送往上海捷瑞生物工程公司采用 SNaP-shot 方法分析各样本基因型。

1.3 统计学处理 采用 Epidata3.02 软件建立数据库,用双录入方法进行数据录入和逻辑检错。采用 χ² 检验分析两组 Hardy-Weinberg 平衡。采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计算两组位点的等位基因及基因型频率,组间比较采用 χ² 检验,组间临床变量采用 *t* 检验或方差分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的一般临床特征及生化指标的比较 病例组吸烟、腰围、臀围、SBP、DBP、TC、TG 和 FPG 水平高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

2.2 两组患者 rs2230806 位点基因型和等位基因频率分布及其 Hardy-Weinberg 平衡 两组 rs2230806 位点的基因型频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡,差异均有统计学意义(*P*<0.05),具有群体代表性。两组 rs2230806 位点基因型分布差异有统计学意义(*P*=0.004)。病例组 A 等位基因频率(0.536 8)明显高于对照组(0.467 5),差异有统计学意义(*P*=0.014)。见表 2。

2.3 两组患者 rs2230806 位点基因型血脂水平比较 此次研究结果显示,两组 rs2230806 位点基因型与机体 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 无相关性(*P*>0.05)。见表 3。

表 1 两组患者一般临床资料及临床生化指标比较(̄x±s)

组别	<i>n</i>	腰围(cm)	臀围(cm)	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FPG (μmol/L)
对照组	308	73.64±6.35	88.50±3.42	112.21±19.06	76.42±10.66	4.18±0.86	0.90±0.22	1.26±0.19	2.32±0.36	4.62±0.56
病例组	326	88.84±9.43	103.15±8.21	126.12±20.86	86.32±12.86	4.61±0.76	1.33±0.36	1.14±0.29	2.36±0.42	5.42±0.48
<i>t</i>		-23.669	-29.062	-8.750	-10.526	-6.6797	-18.022	6.125	-1.284	-19.346
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.199	<0.01

表 2 两组患者 rs2230806 位点基因型和等位基因频率分布及其 Hardy-Weinberg 平衡检验[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	基因型			等位基因	
		AA	AG	GG	A	G
对照组	308	80(26.98)	168(54.54)	60(19.48)	328(53.25)	288(46.75)
病例组	326	66(20.24)	170(52.15)	90(27.61)	302(46.32)	350(53.68)
χ ²			8.481			6.081
<i>P</i>			0.004			0.014
Hardy-Weinberg			0.094			0.380

表 3 两组患者 rs2230806 位点各基因型血脂水平比较

组别	基因型	[<i>n</i> (%)]	TC(̄x±s,mmol/L)	TG(̄x±s,mmol/L)	HDL-C(̄x±s,mmol/L)	LDL-C(̄x±s,mmol/L)
对照组	AA	60(19.48)	3.99±0.86	1.22±0.46	0.96±0.31	2.11±0.66
	AG	168(54.54)	4.12±1.02	1.48±0.72	1.28±0.26	2.01±0.84
	GG	80(25.98)	4.06±1.20	1.36±0.66	1.28±0.22	2.33±0.68
病例组	AA	90(27.61)	4.26±1.08	1.57±0.46	1.18±0.45	2.28±0.79
	AG	170(52.15)	4.21±1.04	1.46±0.68	1.23±0.46	2.11±0.66
	GG	66(20.24)	4.33±1.12	1.56±0.32	1.20±0.36	2.16±0.45

2.4 rs2230806 位点多态性与代谢综合征患病风险分析 以 AA 基因型为参照, 研究结果显示携带 rs2230806-AG 基因型个体患代谢综合征的风险是 rs2230806-AA 基因型个体的 1.227 倍, 携带 rs2230806-GG 型个体患代谢综合征的风险是 rs2230806-AA 基因型个体的 1.818 倍。rs2230806 位点 G 等位基因是代谢综合征的危险因素比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 rs2230806 位点多态性与代谢综合征患病风险分析 [$n(\%)$]

基因型	OR	95%CI	P
AA	1.00	—	—
AG	1.227	0.831~1.811	0.304
GG	1.818	1.146~2.884	0.011
A 等位基因	1.320	1.058~1.646	0.014

注: — 表示无数据

3 讨论

rs2230806 (R219K) 位点是 ABCA1 基因上最常见的多态性位点, 是由 ABCA1 基因第 7 号外显子 1 051 位核苷酸碱基由 G 替换为 A, 而导致第 219 位氨基酸由精氨酸替换为赖氨酸, 从而导致 ABCA1 蛋白结构和功能的改变。本研究两组 rs2230806 位点符合 Hardy-Weinberg 平衡, 说明具有较好的群体代表性。其中 G 等位基因频率 50.32%, 和成都地区汉族人群 46.00% 相似^[6], 而高于新疆维吾尔族^[7]、广西壮族^[8] 和欧美其他人种^[9], 说明该等位基因频率存在种族和民族的差别, 其原因可能是与遗传、地域等相关。

国内外有关 rs2230806 位点与血脂水平之间的关系存在种族和民族的差异。杨平等^[10] 研究发现, 在宁夏回族和汉族人群中, ABCA1 基因 R219K 多态性与血脂水平无关; Coban 等^[11] 研究发现 ABCA1 基因 R219K 多态性与血液中 HDL-C 无关。Mokuno 等^[12] 发现在欧美人群中 ABCA1 基因 R219K 多态性和血液中 HDL-C 无关。但孙明慧等^[7] 对新疆维吾尔族和汉族人群研究发现, 维吾尔族 219KK 基因携带者, 汉族 219KK、219RK 基因型携带者血清 HDL-C 水平高于 219RR 基因型携带者。Kolovou 等^[13] 对北京、上海等地汉族人群研究发现, ABCA1 基因 R219K 基因型 RR 可能增加汉族男性的 TC 水平。罗丹等^[14] 对飞行员研究表明, 高血脂组中 ABCA1 基因 R219K 多态性中 KK 基因型者 HDL-C 水平明显高于携带 RR 基因型者。本次研究结果显示在两组中均未发现 rs2230806 位点与血脂水平存在相关性, 可能在于研究对象来源于住院病例而接受过某种调脂治疗, 从另一方面也验证了 rs2230806 位点多态性与血脂水平之间的关系存在民族和地域的区别。

代谢综合征是以多种代谢性疾病如机体血脂及糖代谢异常、高血压和中心性肥胖等聚集性出现为特征的疾病。相关研究发现代谢综合征受到外源性(如吸烟、饮酒)和内源性因素(如基因)的影响。而早期从遗传水平上探索代谢综合征的发病机制将会为代谢综合征的防控提供新的思路。ABCA1 基因被认为与血脂代谢密切相关, 同时随着研究的进行, 发现 ABCA1 基因多态性不仅仅与机体血脂代谢相关, 与其他代谢性疾病如糖尿病和肥胖等的发生有关^[3,15]。Deger 等^[16] 对墨西哥人群研究发现 ABCA1 基因 R230C 位点多态性与代谢综合征的发生、发展密切相关, 而目前有关汉族人群 ABCA1 基因

多态性和代谢综合征之间的关系目前尚未见报道。本次研究发现携带 rs2230806-G 等位基因的个体患代谢综合征的危险是携带 rs2230806-A 等位基因个体的 1.320 倍, 提示 rs2230806-G 等位基因是代谢综合征的危险因素。可能原因在于 ABCA1 基因可通过调控 ABCA1 蛋白的表达, 而调节机体脂肪、血糖代谢, 参与炎症反应调节等一系列过程参与代谢综合征的发生。

本研究首次探讨了汉族人群 ABCA1 基因多态性与代谢综合征的关系, 为代谢综合征的防治提供新的遗传学思路。另外, 代谢综合征是内源性和外源性共同作用的结果, 具体发病机制还有待阐明。本研究只探讨单一基因与代谢综合征的相关性, 并未对 ABCA1 基因在代谢综合征的发病机制方面做更深入的研究, 也并未探讨代谢综合征其他相关基因如 PPAR γ 等与 ABCA1 基因的交互作用, 以及 ABCA1 基因与环境的交互作用与代谢综合征的关系, 因此还需要更多研究加以说明。

参考文献

- [1] 黄冲, 唐朝克. 影响高密度脂蛋白胆固醇水平的相关基因的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(3): 299-302.
- [2] Yao MH, Guo H, Jia H, et al. Interactions of Six SNPs in ABCA1 gene and Obesity in Low HDL-C Disease in Kazakh of China[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(2): 176-180.
- [3] Yao MH, He J, Ma RL, et al. Association between Polymorphisms and Haplotype in the ABCA1 Gene and Overweight/Obesity Patients in the Uyghur Population of China[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(2): 220.
- [4] Westerterp M, Murrhy AJ, Wang M, et al. Deficiency of ABCA1 and ABCG1 in Macrophages Increases Inflammation and Accelerates Atherosclerosis in Mice [J]. Circ Res, 2013, 112(11): 1456-1465.
- [5] Aguilar-Salinas CA, Muñoz-Hernandez LL, Cobos-Bonilla M, et al. The R230C variant of the ATP binding cassette protein A1 (ABCA1) gene is associated with a decreased response to glyburide therapy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Metabolism, 2013, 62(5): 638-641.
- [6] 孙顺昌, 侯荣耀, 郭瑞友, 等. ABCA1 基因 R219K 多态性与中国汉族人群缺血性卒中的相关性[J]. 国际脑血管病杂志, 2015, 23(9): 662-668.
- [7] 孙明慧, 马依彤, 谢翔, 等. ABCA1 基因 R219K 多态性在新疆维吾尔族、汉族分布特征及与血脂水平关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(1): 14-17.
- [8] 王瑜, 张晓进, 陈曦, 等. 新疆哈萨克族三磷酸腺苷结合盒转运子 A1 基因 R219K 多态性与血脂的关系[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(15): 1748-1750.
- [9] Fawzy MS, Alhadramy O, Hussein M H, et al. Functional and structural Impact of ATP-Binding cassette transporter A1 R219K and I883M gene polymorphisms in obese children and adolescents [J]. Mol Diagn Ther, 2015, 19(4): 221-234.
- [10] 杨平, 顾淑娥, 张丽芳, 等. ABCA1 基因 R219K 多态性与宁夏回、汉族脑梗死患者及血脂的关系(下转第 3031 页)

本研究表明,20 000 例无偿献血者中,HBsAg ELISA 检测 178 例(0.89%)为 HBsAg 反应性,其中初次献血者的 HBsAg 反应性率明显高于重复献血者,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明和初次献血者相比,重复献血者具有较高的安全性。

大量相关医学研究表明,一些献血者具有隐匿性 HBV 感染或处于 HBV“窗口期”,即血清 HBsAg 阴性、HBV DNA 阳性,极易造成 HBsAg 筛查后输血传播感染 HBV 残余风险^[8-10]。近年来,很多显示研究了 HBV DNA 检测 HBsAg 阴性献血者的效果,研究显示应用 HBsAg 筛查试剂、HBV DNA 鉴别试剂的灵敏度等在极大程度上决定着其 HBV DNA 阳性率^[11-12]。从本研究可以看出,ELISA 检测阴性的标本中核酸检测发现 17 例(0.094%)为 MPX 反应性。本市血清 HBsAg 阴性、HBV DNA 阳性献血人群的血清学两对半检测存在 4 种模式:一是单纯抗-HBc 阳性,二是单纯抗-HBs 阳性,三是抗-HBc 和抗-HBs 均阳性,四是两对半全阴。其中以单纯抗-HBc 阳性为主。从献血者跟踪随访数据可以看出,8 例献血者中有 1 例献血者 3 个月后 HBV DNA 阴转,其余均仍为血清 HBsAg 阴性、HBV DNA 阳性,只是体内各抗体产生不同,有 3 种模式:一是抗-HBe、抗-HBc 合并阳性,二是抗-HBs、抗-HBe、抗-HBc 合并阳性,三是单纯抗-HBc 阳性。通过跟踪随访数据可以看出,献血者献血时处于 HBV 急性感染期,体内病毒水平太低,导致 ELISA 漏检。

从总体上来说,无偿献血者 HBV 核酸筛查能够使血液安全得到进一步保证,值得临床充分重视。HBV 核酸检测阳性献血者中抗-HBc 阳性比例较高,为降低 HBV 经血传播的风险,建议在未开展核酸检测的血站可增加对血液检测抗-HBc 项目,确保血液安全。

参考文献

[1] 容莹,郑欣,叶贤林,等.无偿献血者隐匿性乙型肝炎病毒 Pre-S/S 区变异的研究[J].中国输血杂志,2011,24(7):565-571.

[2] 欧山海,林永财,倪宏英,等.闽南地区无偿献血者隐匿性乙型肝炎病毒感染研究[J].中国输血杂志,2010,23(12):1033-1037.

[3] 车嘉琳,黄志森,王德文,等.cobas s 201 核酸检测系统在献血者血液筛查中的应用[J].中国试验和临床病毒学杂志,2010,24(4):311-313.

[4] 周怡,蒋靓,王凯,等.HBsAg 阴性 HBV DNA 阳性无偿献血者的血清学模式及其相关特征研究[J].临床血液学杂志(输血与检验),2017,30(1):86-89.

[5] 曹谊,陆荣,王凯,等.HBsAg 阴性献血者核酸检测结果分析及其降低 HBV 残余风险效果研究[J].中国输血杂志,2015,28(11):1348-1351.

[6] 樊璐.隐匿性乙肝病毒血液核酸筛查及血清学特性分析[J].实验与检验医学,2015,33(5):584-587.

[7] 王迅.采供血机构开展血液病毒核酸检测的条件及意义[J].中国输血杂志,2008,21(11):825-826.

[8] 张金萍,白旭华,鹿新红. HBsAg 阴性作为献血者发生输血后 HBV 感染的探讨[J].临床输血与检验,2010,12(3):262-263.

[9] 李桂云,胡文俊.随州市 2008~2009 年无偿献血者血液检测结果分析[J].检验医学与临床,2010,7(20):2189-2190.

[10] 余红玲,李桂云.随州地区无偿献血者血液传染性指标检测结果分析[J].检验医学与临床,2013,10(3):265-266.

[11] Xiong H, Huang J, Rong X, et al. HLA-B alleles B* 15:01 and B* 15:02: opposite association with hepatitis C virus infection in Chinese voluntary blood donors[J]. Intervirology, 2015, 58(2):80-87.

[12] Gajjar M, Patel T, Bhatnagar N, et al. Partial phenotyping in voluntary blood donors of Gujarat State[J]. Asian J Transfus Sci, 2016, 10(1):67-70.

(收稿日期:2017-03-09 修回日期:2017-05-18)

(上接第 3028 页)

[J]. 中风与神经疾病杂志,2011,28(7):635-638.

[11] Coban N, Onat A, Kömürçü BE, et al. Gender specific association of ABCA1 gene R219K variant in coronary disease risk through interactions with serum triglyceride elevation in Turkish adults [J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2014, 14(1):18-25.

[12] Mokuno J, Hishida A, Morita E, et al. ATP-binding cassette transporter A1(ABCA1) R219K(G1051A, rs2230806) polymorphism and serum high-density lipoprotein cholesterol levels in a large Japanese population; cross-sectional data from the Daiko Study[J]. Endocr J, 2015, 62(6):543-549.

[13] Kolovou V, Marvaki A, Boutsikou M, et al. Effect of ATP-binding Cassette Transporter A1(ABCA1) Gene Polymor-

phisms on Plasma Lipid Variables and Common Demographic Parameters in Greek Nurses[J]. Open Cardiovasc Med J, 2016, 10(1):233-239.

[14] 罗丹,冯戟,马红雨,等.ATP 结合盒转运子 A1R219K 基因多态性与飞行员血脂异常的关系[J].武警医学,2013,24(9):754-757.

[15] 田慧,韩越,吴秀萍,等.ABCA1 和 PPAR γ 与糖尿病动脉粥样硬化关系的研究[J].现代生物医学进展,2013,13(3):452-455.

[16] Deger O, YANDI YE, AYVAZ M, et al. Polymorphisms in ABC transporters(ABCA1 and ABCC8) in metabolic syndrome[J]. Turk J Med Sci, 2013, 43(2):214-221.

(收稿日期:2017-02-16 修回日期:2017-05-01)