

· 现场调查 ·

中国成年人双生子中脂蛋白酯酶基因多态性位点单体型与血脂关联分析

黄爱群 胡永华 詹思延 吕筠 秦颖 曹卫华 李立明

【摘要】 目的 研究成年人双生子脂蛋白酯酶(LPL)基因 S447X 和 HindⅢ 多态性及其单体型与血脂的关联。方法 基于双生子登记系统,对双生子进行问卷、体检及血脂和 LPL 基因 S447X、HindⅢ 多态性的检测。对两多态性位点进行连锁不平衡检验并用 SNPHAP 软件进行单体型估计。结果 共计入选合格成人双生子 987 对;LPL 基因两多态性位点间存在着紧密的连锁不平衡。在女性双生子中,HindⅢ 多态性位点的 H⁻ 等位基因与三酰甘油(TG)水平下降及高 TG 血症发生风险降低的相关性在调整了 X 等位基因的作用后就消失了。两多态性位点的 H⁻X 单体型组合和 TG 水平降低 12.9% (95% CI: -20.6~ -4.5)、TG/HDL 水平降低 14.9% (95% CI: -21.4~ -6.7) 以及高 TG 血症发生危险降低 (OR = 0.40, 95% CI: 0.21~0.79) 均显著相关。结论 LPL 基因 S447X 和 HindⅢ 多态性位点的单体型与血脂水平的改善有关,但这种相关主要由 S447X 多态性决定,而 HindⅢ 多态性位点通过与 X 等位基因的连锁不平衡间接产生与血脂的关联。

【关键词】 血脂; 脂蛋白酯酶基因; 多态性; 单体型

Analysis on the association between two polymorphism haplotypes of lipoprotein lipase gene and serum lipids in twins of China HUANG Ai-qun*, HU Yong-hua, ZHAN Si-yan, LV Jun, QIN Ying, CAO Wei-hua, LI Li-ming. *Department of Information Management, National Center for Women and Children's Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100013, China
Corresponding author: HU Yong-hua, School of Public Health, Beijing University, Beijing 100083, China. Email: yhhu@bjmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the association between haplotypes of S447X and HindⅢ polymorphisms of lipoprotein lipase(LPL) gene and serum lipids in a population-based twin cohort study in China. **Methods** Twin subjects were collected based on the twin registry system of China. All twins were investigated by a standard questionnaire and physical examinations. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method was used to detect the genotypes of S447X and HindⅢ polymorphisms. Linkage disequilibrium test and haplotypes were estimated between two polymorphisms. **Results** Nine hundred and eighty-seven pairs of twins were eligible for analysis. The two polymorphisms of LPL gene were significantly linkage disequilibrium. In female twins, the H⁻ allele of HindⅢ polymorphism was significantly related to lower levels of triglycerides(TG) and lower risk of high TG dislipidemia, but those associations disappeared after adjusting the polymorphism of S447X. The H⁻X haplotype of those two polymorphisms was significantly related to lower TG and TG/HDL (decreasing 12.9% and 14.9% respectively), as well as significantly to lower risk of high TG dislipidemia (OR = 0.40). **Conclusion** The haplotypes of S447X and HindⅢ polymorphisms were significantly related to the favorable effect of lipids, but this effect was mostly determined by the polymorphism of S447X, while the effect of HindⅢ polymorphism was indirectly influenced by the linkage disequilibrium with S447X polymorphism.

【Key words】 Lipids; Lipoprotein lipase gene; Polymorphism; Haplotype

脂蛋白酯酶(LPL)在整个脂肪代谢和转运过程中发挥了关键性的作用^[1]。目前,有关 LPL 基因外

显子中 S447X 和内含子中 HindⅢ 多态性与血脂的关联已有大量的报道,但结果并不完全一致^[2,4],而且该两位点的单体型与血脂的关联研究报道也较少^[5,6]。已有利用中国双生子人群进行疾病相关性状的遗传度研究、关联和连锁分析以及基因-环境互作用的研究^[7-10]。本文研究了 LPL 基因 S447X 和 HindⅢ 多态性位点的单体型和血脂的关联关系,

基金项目:中华医学基金资助项目(01-746)

作者单位:100013 北京,中国疾病预防控制中心妇幼保健中心信息管理部(黄爱群);北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(胡永华、詹思延、吕筠、秦颖、曹卫华、李立明)

通讯作者:胡永华,Email: yhhu@bjmu.edu.cn

以进一步阐释 LPL 基因对血脂的作用机制。

对象与方法

1. 研究对象:本课题为“中国心脑血管疾病的遗传流行病学研究——双生子研究”^[11],得到北京大学医学部伦理委员会的审批。双生子来自于2001-2002年在青岛市和浙江省丽水市建立的双生子登记系统,主要通过疾病控制网络、媒体宣传等方式进行双生子的募集。所有入选的双生子均签署了知情同意书。研究对象主要入选标准:①年龄 ≥ 24 岁;②双生子两成员的血样和问卷调查信息均可得到;③签署了知情同意书。双生子的排除标准包括:①有严重疾病、意识不清、不能配合者;②不同意参加者;③仅收集到一个双生子的信息。根据标准共入选 987 对双生子,其中青岛市 499 对,丽水市 488 对。

2. 研究指标及定义:由严格培训的调查员、临床医生、实验室工作人员进行问卷调查、体格检查和实验室检测。问卷调查主要内容包括一般社会人口学特征、疾病史、吸烟、饮酒等。体格检查包括用标准、规范的方法进行身高、体重、血压、腰围、臀围等的测量。主要的血脂检测指标(mmol/L)包括:三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。采用Freidewald公式计算,即:LDL-C=TC-HDL-C-TG/2.2。另外也计算了TG和HDL-C的比值(TG/HDL)。根据中国血脂异常防治建议^[12],高TG血脂异常定义为:TG ≥ 1.69 mmol/L(150 mg/L);低HDL-C血脂异常定义为:HDL-C < 1.04 mmol/L(40 mg/L)。

3. 基因型监测:

(1)S447X多态性检测:PCR引物由上海生物工程公司合成。正向引物序列:5'-TAC ACT AGC AAT GTC TAG CTG A-3';反向引物序列:5'-TCA GCT TTA GCC CAG AAT GC-3'。PCR反应体系为25 μ l,其中dNTPs(10 mmol/L)0.25 μ l、Taq聚合酶1 U、正、反向引物(50 μ mol/L)各0.125 μ l、样本DNA 1 μ l(约0.1 μ g)。PCR扩增条件为:90 $^{\circ}$ C预变性5 min,94 $^{\circ}$ C变性60 s,60 $^{\circ}$ C退火30 s,72 $^{\circ}$ C延伸45 s,共30个循环,最后72 $^{\circ}$ C延伸2 min。PCR产物用1.25 U Mnl I限制性内切酶37 $^{\circ}$ C水浴消化、过夜。消化产物经12%聚丙烯酰胺凝胶电泳后银染,判读基因型。野生型等位基因记为S,突变型等位

基因记为X。在987对双生子中,共检测出S447X多态性基因型1924人,检出率为97.4%。

(2)Hind III多态性检测:PCR引物由上海生物工程公司合成。正向引物序列:5'-AGA TGC TAC CTG GAT AAT CAA AG-3';反向引物序列:5'-AAT TTG TCA ATC CTA ACT TAG AG-3'。PCR反应体系为25 μ l,其中dNTPs(10 mmol/L)0.25 μ l、Taq聚合酶1 U、正、反向引物(50 μ mol/L)各0.25 μ l、样本DNA 5 μ l(约0.1 μ g)。PCR扩增条件为:94 $^{\circ}$ C预变性4 min,94 $^{\circ}$ C变性30 s,60 $^{\circ}$ C退火45 s,72 $^{\circ}$ C延伸30 s,共30个循环,最后72 $^{\circ}$ C延伸2 min。PCR产物用10 U Hind III限制性内切酶37 $^{\circ}$ C水浴消化、过夜。消化产物经2.5%琼脂糖凝胶电泳后溴化乙锭染色,紫外灯下判读基因型。具有酶切位点的等位基因记为H⁺,无酶切位点为H⁻。在987对双生子中,共检测出Hind III多态性基因型1936人,检出率为98.1%。

4. 统计学分析:①对分布严重偏态的血脂指标如TG、TC、HDL-C、TG/HDL均进行常用对数(log)转换使其近似正态分布,对变量的统计分析均采用转换后的数据,表中所列的结果为反对数转化后的均数(\bar{x})及其95%可信区间(CI)。同时,为了剔除异常值对统计分析的影响,超过3个标准差以外的血脂值(或反对数转化后的值)均设置为缺失值。②Hardy-Weinberg平衡及分类变量的单因素比较采用 χ^2 检验。各组间连续变量均值的比较用t检验或方差分析。③对两多态性位点进行连锁不平衡检验,并用SNPHAP软件进行单体型估计。④在关联分析中,为了调整来自同一个家庭的双生子之间的相关性影响,采用了GEE(Generalized estimating equation)模型的方法,对关联强度指标(OR或 β)及其95%CI进行计算。由于TG、TC、HDL-C、TG/HDL是用对数转化后的值作为因变量进行GEE模型分析的,因此,与对照组相比,各原始血脂值的改变率可通过 $(10^{\beta}-1) \times 100\%$ 计算。而对于未进行对数转化的LDL-C而言,血脂的改变率为 β 与对照组均值的比值。所有数据整理和统计分析均在SAS 8.2软件中进行。

结 果

1. 双生子人群一般特征及基因型分布情况:研究共入选合格双生子987对,其中男性双生子441对,女性双生子379对,男女性别不一致双生子167

对。所有合格双生子中,检测出 S447X 多态性基因型 1924 人(男性 1031 人,女性 893 人)、HindⅢ 多态性基因型 1936 人(男性 1032 人,女性 904 人)。分布情况见表 1。可见,男性双生子的年龄(38.4 岁 ± 10.7 岁)显著高于女性双生子(36.3 岁 ± 8.8 岁),男女双生子在地区、吸烟、饮酒和教育程度上差异有统计学意义。另外,男女双生子在 TG、HDL-C 和 TG/HDL 水平上差异有统计学意义,且在男性中高 TG 血症的比例也显著高于女性。在两多态性位点的基因型分布上,S447X 多态性中 X 等位基因的频率 < 10%,而 H⁻ 等位基因的频率约为 20%。从每个双生子对中随机抽取一个双生子,结果显示两多态性位点的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡。

表1 双生子人群一般特征及基因型分布情况

一般特征 ^a	男性(n=1049)	女性(n=925)
年龄(岁)	38.4 ± 10.7	36.3 ± 8.8 ^b
BMI(kg/m ²)	22.8 ± 3.0	22.9 ± 3.3
TG(mmol/L)	1.09(1.06~1.13)	1.00(0.97~1.03) ^b
TC(mmol/L)	4.76(4.70~4.83)	4.75(4.69~4.82)
HDL-C(mmol/L)	1.46(1.44~1.48)	1.42(1.40~1.44) ^b
LDL-C(mmol/L)	2.80 ± 0.81	2.88 ± 0.87 ^b
TG/HDL	0.75(0.72~0.78)	0.70(0.68~0.73) ^b
高 TG 血症	203(19.4)	132(14.4) ^b
低 HDL 血症	71(6.8)	68(7.4)
地区		
青岛地区	480(45.8)	518(56.0)
丽水地区	569(54.2)	407(44.0) ^b
目前吸烟	611(58.2)	2(0.2) ^b
目前饮酒	368(35.1)	18(1.9) ^b
教育程度		
文盲、小学	349(33.3)	260(28.1)
初中、高中	601(57.3)	526(56.9)
高中以上	99(9.4)	139(15.0) ^b
S447X 多态性		
SS	860(83.4)	752(84.2)
SX	156(15.1)	134(15.0)
XX	15(1.5)	7(0.8)
HindⅢ 多态性		
H ⁺ H ⁺	664(64.3)	581(64.3)
H ⁺ H ⁻	323(31.3)	302(33.4)
H ⁻ H ⁻	45(4.4)	21(2.3)

注:^a TG、TC、HDL-C、TG/HDL 均表示为 \bar{x} (95% CI),年龄、BMI 和 LDL-C 表示为 $\bar{x} \pm s$;其他变量均表示为人数及构成比(%),其中,S447X 多态性和 HindⅢ 多态性的基因型分布均按各自实际检测出的双生子人数进行统计。^b 男、女双生子连续变量 *t* 检验及分类变量 χ^2 检验, $P < 0.05$

2. LPL 基因 S447X 和 HindⅢ 多态性位点的连锁不平衡及单体型分析:从每个双生子对中随机抽取一个双生子,进行连锁不平衡检验,结果见表 2。表 2 显示,基于两多态性位点等位基因是独立、不连锁的理论频数分布和两位点等位基因实际观测频数

分布间的差异具有统计学意义,提示两多态性位点具有连锁不平衡。经计算,连锁不平衡参数 D 为 0.034,除去基因频率和样本大小影响后的标准化连锁不平衡参数 D' 为 0.478。用 SNP-HAP 软件进行两位点的单体型估计后,为了便于分析,剔除了具有 H⁺X 单型型的 10 个双生子。根据单型型的分布情况,定义了 3 种单体型组合,基因型分别为 H⁺S/H⁺S(H⁺S)、H⁻S/H⁻S 或 H⁻S/H⁺S(H⁻S)、H⁻X/H⁻X 或 H⁻X/H⁻S 或 H⁻X/H⁺S(H⁻X)。3 种单体型组合的频率分别为 64.4%、19.8% 和 15.7%。

表2 LPL 基因 S447X 和 HindⅢ 多态性位点的连锁不平衡检验

HindⅢ	S447X					
	实际观测频数			理论频数 ^a		
	S	X	合计	S	X	合计
H ⁺	1448	70	1518	1384.1	133.6	1517.7
H ⁻	275	97	372	339.6	32.8	372.4
合计	1723	167	1890	1723.7	166.4	1890.0

注:每对双生子中仅取 1 名双生子;^a 理论频数是根据两位点随机独立原理,根据各等位基因频率得到的各种单体型组合频率($\chi^2 = 59.85, P < 0.001$)

3. LPL 基因 S447X 和 HindⅢ 多态性及其单体型与血脂水平的关联分析:按性别分层后,S447X 和 HindⅢ 多态性与各血脂指标水平的单因素和多因素分析结果见表 3。对于 S447X 多态性而言,在女性双生子中,X 等位基因和 TG 水平降低 12.9%、HDL-C 水平升高 4.7% 以及 TG/HDL 升高 16.8% 显著相关。对于 HindⅢ 多态性,H⁻ 等位基因和血脂水平的关联与 X 等位基因的结果类似,但其仅和女性双生子的 TG 水平下降 6.7% 显著相关,且在调整了 X 等位基因的作用后,该关联消失(结果未列出)。LPL 基因两位点单体型与血脂水平的多因素 GEE 分析见表 4。可见,仅 H⁻X 单体型组合和 TG 及 TG/HDL 水平下降相关,且在女性双生子中这种相关有统计学意义。

4. LPL 基因 S447X 和 HindⅢ 多态性及其单体型与血脂异常的关联:按性别分层后,S447X 和 HindⅢ 多态性与血脂异常的单因素和多因素 GEE 分析见表 5。仅在女性双生子中发现 S447X 多态性位点的 X 等位基因和高 TG 异常、低 HDL-C 异常的发生风险降低显著相关,OR 值分别为 0.41 (95% CI: 0.21~0.79) 和 0.55 (95% CI: 0.33~0.91)。HindⅢ 多态性位点的 H⁻ 等位基因和高 TG 异常的发生风险降低 (OR = 0.53, 95% CI: 0.33~

0.85)显著相关,但这种相关在调整了 X 等位基因的作用后就消失了(结果未列出)。LPL 基因两位点单体型与血脂异常的多因素 GEE 分析见表 6。可见,仅H⁻X单体型组合和 TG 及 TG/HDL 水平下降相关,且在女性双生子中这种相关有统计学意义。

讨 论

LPL 是由全身大多数组织合成和分泌的一种糖蛋白,它在实质细胞合成后穿过组织间隙,在毛细血管内皮的腔面发挥生理功能^[1]。人类 LPL 基因可编码由 475 个氨基酸构成的 LPL 前体蛋白。LPL

表3 LPL 基因 S447X 和 HindIII 多态性与血脂水平的单因素和多因素 GEE 分析

血脂 (mmol/L)	\bar{x} (95% CI) 或 $\bar{x} \pm s$			\bar{x} (95% CI) 或 $\bar{x} \pm s$		
	SS	SX+XX	Δ (95% CI) ^b	H ⁺ H ⁺	H ⁺ H ⁻ +H ⁻ H ⁻	Δ (95% CI) ^b
男性人数	860	171		664	368	
TG	1.11(1.07~1.15)	1.03(0.95~1.11)	-4.5(-12.9~4.7)	1.11(1.06~1.15)	1.08(1.02~1.14)	0.0(-6.7~7.2)
TC	4.78(4.72~4.85)	4.68(4.51~4.85)	0.0(-2.3~4.7)	4.81(4.73~4.89)	4.71(4.61~4.82)	0.0(-4.5~2.3)
HDL-C	1.45(1.43~1.48)	1.50(1.44~1.55)	2.3(-2.3~7.2)	1.46(1.43~1.48)	1.46(1.43~1.49)	0.0(-4.5~2.3)
LDL-C	2.81±0.81	2.70±0.84	0.4(-3.9~4.7)	2.82±0.80	2.76±0.84	-0.4(-3.6~3.2)
TG/HDL	0.78(0.74~0.81)	0.69(0.63~0.75) ^a	-8.8(-16.8~2.3)	0.77(0.73~0.81)	0.75(0.70~0.80)	0.0(-8.8~7.2)
女性人数	752	141		581	323	
TG	1.02(0.98~1.06)	0.91(0.84~0.97) ^a	-12.9(-18.7~-4.5) ^a	1.03(0.99~1.07)	0.95(0.91~1.01) ^a	-6.7(-12.9~0.0) ^a
TC	4.75(4.68~4.83)	4.71(4.54~4.89)	0.0(-4.5~2.3)	4.79(4.70~4.87)	4.70(4.59~4.81)	-2.3(-4.5~2.3)
HDL-C	1.40(1.38~1.43)	1.47(1.43~1.52) ^a	4.7(0.0~7.2) ^a	1.42(1.40~1.45)	1.40(1.37~1.44)	0.0(-4.5~2.3)
LDL-C	2.87±0.85	2.88±0.93	1.4(-3.5~6.3)	2.89±0.85	2.87±0.89	0.0(-3.8~3.5)
TG/HDL	0.74(0.71~0.77)	0.62(0.57~0.66) ^a	-16.8(-24.1~-8.8) ^a	0.73(0.70~0.77)	0.69(0.65~0.73)	-6.7(-14.9~2.3)

注:^aSX+XX 基因型组相对于 SS 基因型组或 H⁺H⁻+H⁻H⁻ 基因型组相对于 H⁺H⁺ 基因型组的 t 检验和多因素 GEE 统计分析中, P 值分别 < 0.01 和 < 0.05; ^b两种基因型间血脂改变率及其 95% CI,它是根据在多因素 GEE 模型中得到的参数估计 β 而计算得来的,即 $\Delta = (10^{\beta} - 1) \times 100\%$;对于 LDL-C,改变率是 β 与对照组均数的比值;血脂水平调整了年龄、BMI、地区、吸烟、饮酒、教育程度的混杂作用

表4 LPL 基因两多态性位点单体型与血脂水平的多因素 GEE 分析

单体型 组合 人数	TG(mmol/L)		HDL-C(mmol/L)		TG/HDL	
	\bar{x} (95% CI)	Δ (95% CI) ^b	\bar{x} (95% CI)	Δ (95% CI) ^b	\bar{x} (95% CI)	Δ (95% CI) ^b
男性						
H ⁺ S 654	1.10(1.06~1.15)	0	1.46(1.44~1.48)	0	0.76(0.73~0.80)	0
H ⁻ S 195	1.13(1.05~1.22)	2.3(-6.7~9.6)	1.43(1.39~1.47)	-2.3(-6.7~2.3)	0.81(0.74~0.87)	4.7(-4.5~14.8)
H ⁻ X 166	1.05(0.97~1.14)	-4.5(-12.9~4.7)	1.49(1.45~1.55)	2.3(-2.3~7.2)	0.71(0.65~0.77)	-6.7(-16.8~2.3)
女性						
H ⁺ S 557	1.03(0.99~1.07)	0	1.42(1.39~1.44)	0	0.74(0.71~0.77)	0
H ⁻ S 178	0.98(0.93~1.07)	-4.5(-10.9~4.7)	1.38(1.33~1.42)	-2.3(-6.7~2.3)	0.73(0.67~0.80)	0.0(-10.9~12.2)
H ⁻ X 130	0.91(0.85~0.99)	-12.9(-20.6~-4.5) ^a	1.44(1.41~1.49)	2.3(-2.3~7.2)	0.63(0.59~0.70)	-14.9(-24.1~-6.7) ^a

注:^a在 GEE 多因素分析中,H⁻S 单体型组合、H⁻X 单体型组合与对照组(H⁺S 单体型组合)相比 P 值 < 0.01; ^b同表 3

表5 LPL 基因 S447X 和 HindIII 多态性与血脂异常的单因素和多因素 GEE 分析

血脂异常	SS		SX+XX		OR 值(95% CI) ^b	H ⁺ H ⁺		H ⁺ H ⁻ +H ⁻ H ⁻		OR 值(95% CI) ^b
	人数	异常率(%)	人数	异常率(%)		人数	异常率(%)	人数	异常率(%)	
男性										
高 TG	179	20.8	25	14.6	0.64(0.36~1.13)	137	20.6	65	17.7	0.80(0.54~1.18)
低 HDL-C	62	7.2	9	5.3	0.72(0.29~1.83)	51	7.7	19	5.2	0.74(0.39~1.38)
女性										
高 TG	118	15.7	13	9.2	0.41(0.21~0.79) ^a	96	16.5	34	10.5 ^a	0.53(0.33~0.85) ^a
低 HDL-C	65	8.5	2	1.4 ^a	0.15(0.02~1.12)	43	7.5	23	7.2	0.85(0.46~1.56)

注:^a同表 3; ^b均调整了年龄、BMI、地区、吸烟、饮酒、教育程度的混杂

表6 LPL 基因两多态性位点单体型与血脂异常的多因素 GEE 分析

单体型	人数	高 TG 血脂异常		低 HDL-C 血脂异常	
		异常率(%)	OR 值(95% CI) ^b	异常率(%)	OR 值(95% CI) ^b
男性					
H ⁺ S	654	20.9	1.00	7.8	1.00
H ⁻ S	195	20.0	0.93(0.58~1.49)	5.1	0.67(0.32~1.38)
H ⁻ X	166	15.1	0.72(0.40~1.28)	5.5	0.65(0.26~1.64)
女性					
H ⁺ S	557	16.9	1.00	7.5	1.00
H ⁻ S	178	11.8	0.68(0.37~1.24)	11.8	1.40(0.73~2.69)
H ⁻ X	130	10.0	0.40(0.21~0.79) ^a	1.5	0.19(0.02~1.44)

注:^a同表 3; ^b同表 5

基因 S447X 突变是第 9 外显子上发生的一个无义突变^[13], 而 HindⅢ 是内含子 8 内的常见多态性位点^[14]。目前有关 LPL 基因 S447X 多态性和血脂的大部分研究显示该突变有利于血脂水平的正常^[3,15,16], 而且体内和体外实验大多表明 S447X 突变可能和 LPL 活性增加有关^[17]。但在另一些研究中却认为 S447X 突变与血脂水平无关联^[2,18]。因此, 到底 S447X 是功能性突变还是中性的多态性, 至今仍无定论^[2,4]。由于 HindⅢ 多态性发生在 LPL 基因的内含子区域, 因此, 可能并不直接影响 LPL 蛋白结构, 但它们可以通过连锁不平衡原理影响 LPL 编码基因或附近的调控基因表达, 间接影响 LPL 对 CM 和 VLDL 中的 TG 的脂解作用^[19]。

本研究在以一般人群为基础的大规模双生子人群中发现, 在女性双生子中, S447X 多态性位点的 X 等位基因和 TG 水平降低 12.9%、HDL-C 水平升高 4.7% 以及 TG/HDL 降低 16.8% 显著相关, 而且 X 等位基因和高 TG 异常的发生风险降低也显著相关。而对于 HindⅢ 多态性位点, H⁻ 等位基因也和女性双生子 TG 水平下降 6.7% 以及高 TG 异常的发生风险降低显著相关, 但这种相关在调整了 X 等位基因的作用后就消失了。因此, 本研究的结果提示了 HindⅢ 多态性可能是通过与 S447X 多态性位点的连锁不平衡, 从而间接影响了 LPL 对 TG 水平调节。

最近的研究表明, 能描述人类广泛变异的方法是几组相关多态性组合的单体型^[20]。单体型中包含了在群体进化的历史过程中, 那些没有被重组所拆开的染色体区域组合。和既往的研究一样^[5,6], 我们在大规模的双生子人群中也发现了 LPL 基因 S447X 和 HindⅢ 多态性位点间存在着紧密的连锁不平衡。在本研究的女性双生子中, H⁻X 单体型组合和 TG 及 TG/HDL 水平下降显著性相关。由于 H⁻X 单体型组合和血脂指标的关联基本和单独 X 等位基因的作用一致, 因此, 可以推测由该两多态性位点所组成的单体型组合与血脂的关联主要是由 X 等位基因所决定, 而 H⁻ 等位基因与血脂的关联是由于其与 X 等位基因的连锁不平衡而间接体现的。这也进一步提示了 LPL 基因中 S447X 多态性位点区域在血脂调节中的重要性。总之, 本研究在既往该双生子登记系统的一系列有意义的研究基础上^[21], 又进一步研究了 LPL 基因 S447X 和 HindⅢ 多态性及其单体型与血脂的关联关系。研究结果显示 LPL 基因 S447X 和 HindⅢ 多态性位点的单体型

与血脂水平的改善有关联, 但这种关系是由 S447X 多态性决定的。

参 考 文 献

- [1] Mead JR, Ramji DP. The pivotal role of lipoprotein lipase in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 2002, 55(2): 261-269.
- [2] Hall S, Talmod PJ, Cook DG, et al. Frequency and allelic association of common variants in the lipoprotein lipase gene in the different ethnic groups; the Wandsworth Heart and Stroke Study. *Genet Epidemiol*, 2000, 18(3): 203-216.
- [3] Wittrup H, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard B. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease — a meta-analysis. *Circulation*. 1999, 99(22): 2901-2907.
- [4] Ma YQ, Thomas GN, Ng MC, et al. He lipoprotein lipase gene HindⅢ polymorphism is associated with lipid levels in early-onset type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 2003, 52(3): 338-343.
- [5] Humphries SE, Nicaud V, Margalef J, et al. Lipoprotein lipase gene variation is associated with a paternal history of premature coronary artery disease and fasting and postprandial plasma triglycerides: the European Atherosclerosis Research Study (EARS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(4): 526-534.
- [6] Rios DL, Vargas AF, Ewald GM, et al. Common variants in the lipoprotein lipase gene in Brazil: association with lipids and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med*, 2003, 41(10): 1351-1356.
- [7] 任涛, 吴顶峰, 胡永华, 等. 双生子代谢综合征相关指标的遗传度分析. *中国慢性病预防与控制*, 2003, 11(1): 13-15.
- [8] 李群娜, 詹思延, 吕筠, 等. 双生子胰岛素敏感性的遗传度估计. *北京大学学报(医学版)*, 2003, 35(6): 591-595.
- [9] 黄爱群, 胡永华, 徐波, 等. 双生子中脂蛋白酯酶(LPL)基因 S447X 突变与血脂、血压的关联和连锁分析. *北京大学学报(医学版)*, 2005, 37(6): 585-590.
- [10] Huang AQ, Hu YH, Zhan SY, et al. Lipoprotein lipase gene S447X polymorphism modulates the relation between central obesity and serum lipids, a twin study. *Int J Obes*, 2006, 30(12): 1693-1701.
- [11] Yang H, Li X, Cao W, et al. Chinese National Twin Registry as a resource for genetic epidemiologic studies of common and complex diseases in China. *Twin Res*, 2002, 5(5): 347-351.
- [12] 中华心血管杂志编辑委员会. 血脂异常防治建议. *中华心血管病杂志*, 1997, 25(3): 169-172.
- [13] Hala A, Robertson M, Emj M, et al. Direct detection and automated sequencing of individual alleles after electrophoretic strand separation: identification of a common nonsense mutation in exon 9 of the human lipoprotein lipase gene. *Nucleic Acids Res*, 1990, 18(18): 5407-5411.
- [14] Heinzmann C, Ladias J, Antonarakis S, et al. RFLP for the human lipoprotein lipase(LPL) gene: HindⅢ. *Nucleic Acids Res*, 1987, 15(16): 6763.
- [15] Wittrup HH, Nordestgaard BG, Steffensen R, et al. Effect of gender on phenotypic expression of the S447X mutation in LPL: the Copenhagen city heart study. *Atherosclerosis*, 2002, 165(1): 119-126.
- [16] Morabia A, Cayanis E, Costanza MC, et al. Association between lipoprotein lipase (LPL) gene and blood lipids: a common variant for a common trait? *Genet Epidemiol*, 2003, 24(4): 309-321.
- [17] Merkel M, Heeren J, Dudeck W, et al. Inactive lipoprotein lipase (LPL) alone increases selective cholesterol ester uptake in vivo, whereas in the presence of active LPL it also increases triglyceride hydrolysis and whole particle lipoprotein uptake. *J Biol Chem*, 2002, 277(9): 7405-7411.
- [18] Garenc C, Perusse L, Gagnon J, et al. Linkage and association studies of the lipoprotein lipase gene with postheparin plasma lipase activities, body fat, and plasma lipid and lipoprotein concentrations: the heritage family study. *Metabolism*, 2000, 49(4): 432-439.
- [19] Ukkola O, Garenc C, Perusse L, et al. Genetic variation at the lipoprotein lipase locus and plasma lipoprotein and insulin levels in the Quebec family study. *Atherosclerosis*, 2001, 158(1): 199-206.
- [20] Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science*, 2002, 296(5576): 2225-2229.
- [21] 李立明, 高文静, 吕筠, 等. 中国双生子登记系统进展. *中华医学遗传学杂志*, 2006, 23(5): 581-584.

(收稿日期: 2006-12-01)

(本文编辑: 尹廉)