

# PPAR $\alpha$ 单核苷酸多态性与低高密度脂蛋白胆固醇血症的关联及与 PPAR $\gamma$ 的交互作用

刘萌萌 顾淑君 郭志荣 武鸣 陈秋 周正元 俞浩 丁一 骆文书

**【摘要】** 目的 探讨过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)10个单核苷酸多态性(SNP)以及多个 SNP 间交互作用与低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)血症的关联。方法 对 820 名研究对象进行 PPAR 10 个 SNP 多态性检测,以随访时测得的 HDL-C 值判定低 HDL-C 血症。运用 logistic 回归模型分析 10 个 SNP 与低 HDL-C 血症的关联,GMDR 模型分析 10 个 SNP 的基因-基因交互作用。结果 调整性别、年龄、吸烟、体力活动、高脂饮食和低纤饮食后,与野生型基因携带人群相比,rs135539 突变等位基因携带人群(AC+CC)发生低 HDL-C 血症的  $OR=1.46(95\%CI:1.07\sim 1.99)$ ,rs1800206 突变等位基因携带人群(LV+VV)发生低 HDL-C 血症的  $OR=0.62(95\%CI:0.42\sim 0.90)$ 。GMDR 模型结果显示,PPAR $\alpha$ 的 rs135539、rs4253778 及 PPAR $\gamma$ 的 rs10865710、rs3856806、rs709158 和 rs4684847 在 SNP 间的交互作用有统计学意义( $P=0.0107$ )。结论 PPAR $\alpha$ 的 rs135539 多态性与低 HDL-C 血症有关联,与 PPAR $\alpha$ 的 rs4253778 和 PPAR $\gamma$ 的 rs10865710、rs3856806、rs709158 和 rs4684847 间存在交互作用。

**【关键词】** 低高密度脂蛋白胆固醇血症;过氧化物酶体增殖物激活受体;多态性;交互作用

**Association and interaction of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  with low high-density lipoprotein hyperlipidemia and with peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$**   
LIU Meng-meng<sup>1</sup>, GU Shu-jun<sup>1</sup>, GUO Zhi-rong<sup>1</sup>, WU Ming<sup>2</sup>, CHEN Qiu<sup>3</sup>, ZHOU Zheng-yuan<sup>4</sup>, YU Hao<sup>2</sup>, DING Yi<sup>1</sup>, LUO Wen-shu<sup>1</sup>. 1 Department of Public Health, Soochow University, Suzhou 215123, China; 2 Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention; 3 Department of Radiation Medicine and Protection, Soochow University; 4 Changshu Center for Disease Control and Prevention, Jiangsu Province

Corresponding authors: GUO Zhi-rong, Email: guozhirong28@163.com; WU Ming, Email: jswuming@vip.sina.com

This work was supported by a grant from the Scientific Research Fund of National Ministry of Health of China (No. WKJ 2004-2-014).

**【Abstract】 Objective** To investigate the association of ten single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the peroxisome proliferator-activated receptors ( $\alpha, \delta, \gamma$ ) with low high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) hyperlipidemia and the additional role of a gene-gene interactions among the 10 SNPs. **Methods** Participants were recruited under the framework of the PMMJS (Prevention of Multiple Metabolic Disorders and MS in Jiangsu Province) cohort populations survey, in the urban community of Jiangsu province, China. 820 subjects (579 normal HDL-C, 241 low HDL-C) were randomly selected, with one of them related to each other. Ten SNPs (rs135539, rs4253778, rs1800206, rs2016520, rs9794, rs10865710, rs1805192, rs709158, rs3856806, rs4684847) were selected from the HapMap database, which covered PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  and PPAR $\gamma$ . Logistic regression model was used to examine the association between ten SNPs in the PPARs and low HDL-C. Odds ratios (OR) and 95% confident interval (95%CI) were calculated. Interactions were explored by using the method of Generalized Multifactor Dimensionality Reduction (GMDR). **Results** After adjusting the factors as age, sex, smoking status, occupational physical activity, high-fat diet as well as low-fiber diet, both rs135539 and rs1800206 were significantly associated with the incidence of low HDL-C, with the OR (95% CI) values as 1.46 (1.07-1.99) and 0.62 (0.42-0.90). No statistically significant

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.12.004

基金项目:卫生部科学研究基金(WKJ2004-2-014)

作者单位:215123 苏州大学医学部公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室(刘萌萌、顾淑君、郭志荣、丁一、骆文书);江苏省疾病预防控制中心慢病科(武鸣、俞浩);苏州大学医学部放射生物学教研室(陈秋);江苏省常熟市疾病预防控制中心慢病科(周正元)

通信作者:郭志荣, Email: guozhirong28@163.com; 武鸣, Email: jswuming@vip.sina.com

difference was found between other SNPs and the occurrence of low HDL-C. Data from GMDR analysis showed significant gene-gene interaction among rs135539, rs4253778 of PPAR  $\alpha$  and rs10865710, rs3856806, rs709158 and rs4684847 of PPAR  $\gamma$  ( $P=0.0107$ ). **Conclusion** PPAR  $\alpha$  rs135539 was associated with the occurrence of low HDL-C, and had interacted with rs4253778, rs10865710, rs3856806, rs709158 and rs4684847.

**【Key words】** Low high-density lipoprotein-cholesterol; Peroxisome proliferator-activated receptors; Polymorphism; Interaction

低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)血症作为代谢综合征的组分之一,是冠心病、高血压和糖尿病等的危险因素。20世纪70年代,一些学者发现贝特类药物能纠正异常脂蛋白血症因而广泛用于治疗低HDL-C血症,但其分子作用机制不清。1990年Isseman和Green<sup>[1]</sup>克隆到过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR),才发现贝特类药物的作用靶点为PPAR $\alpha$ ,此后又克隆到PPAR $\alpha$ 的同系物PPAR $\delta$ 和PPAR $\gamma$ 。贝特类药物可通过激活PPAR $\alpha$ 、较小程度上激活PPAR $\delta$ 和 $\gamma$ ,升高HDL-C、降低甘油三酯(TG)、轻度降低胆固醇(TC)、减少低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)<sup>[2]</sup>,提示PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ 可能有共同调节HDL-C的作用。由于早期的基因组关联研究仅关注与表型有显著关联的位点,而忽视仅发挥微小效应的微效单核苷酸多态性(SNP),因此从遗传流行病学角度探讨基因-基因交互作用对结局尤其是对复杂性状的影响机制十分重要。本研究选取PPAR $\alpha$ 的rs135539、rs1800206、rs4253778, PPAR $\delta$ 的rs2016520、rs9794以及PPAR $\gamma$ 的rs10865710、rs1805192、rs4684847、rs709158、rs3856806共10个SNP,探讨其多态性与低HDL-C血症的关联,并通过GMDR模型分析上述10个SNP是否存在影响低HDL-C血症的基因-基因交互作用。

### 对象与方法

1. 研究对象:来自“江苏省多代谢异常和代谢综合征综合防治研究(PMMJS)”队列人群<sup>[3]</sup>。2009年10月对随访满5年的4083名对象,在排除基线时心血管疾病、糖尿病及BMI $<18.5$  kg/m<sup>2</sup>的基础上,采用单纯随机抽样方法抽取820名研究对象进行PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ 多个SNP的基因分型。本研究各项指标以及人口统计学和环境危险因素均来自基线数据,且在抽取的研究对象与未被抽取的研究对象间各项指标差异均无统计学意义。HDL-C水平(采用磷钨酸沉淀法检测)的判定以随访时所测得值为依据。本文研究对象及调查内容和方法见文献[4]。

#### 2. 研究方法:

(1)SNP的选择:本研究依据①最小等位基因频

率(MAF) $\geq 5\%$ ;②PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ 中与多代谢异常有关联的SNP;③所选SNP位于基因片段功能区或可能改变功能的区域。最终选择rs1800206位于PPAR $\alpha$ 基因第5外显子;rs4253778位于PPAR $\alpha$ 的第7内含子;rs135539位于PPAR $\alpha$ 的第1内含子;rs2016520位于PPAR $\delta$ 的第4外显子;rs9794位于PPAR $\delta$ 的第9外显子;rs10865710位于PPAR $\gamma$ 第3外显子A2;rs1805192位于PPAR $\gamma$ 第2外显子B;rs4684847位于PPAR $\gamma$ 第3内含子;rs709158位于PPAR $\gamma$ 第2内含子;rs3856806位于PPAR $\gamma$ 第6外显子。

(2)DNA提取和基因多态性检测:采用德国QIAGEN有限公司的QIAGEN试剂盒。DNA质量检测采用琼脂糖凝胶电泳法,浓度用分光光度法测定。rs4253778位点采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析法(PCR-RFLP),其余9个位点采用TaqMan荧光探针法,SNP多态性检测的探针序列及其方法见文献[4]。最终以ABI Prism7000软件Allelic Discrimination程序进行基因分型。

3. 相关定义:①低HDL-C血症:采用《中国成人血脂异常防治指南》的标准<sup>[5]</sup>,即HDL-C $<1.04$  mmol/L(40 mg/dl)。本研究HDL-C水平的判定以随访时所测得HDL-C值为依据。②吸烟:以往至少吸过100支且现在还在吸则定义为吸烟;至少2年内未吸或既往吸烟少于100支者则定义为不吸烟。③饮酒:日均饮白酒 $\geq 50$  ml,并连续饮 $\geq 1$ 年者。④低纤维饮食与高脂饮食:以“中国居民膳食指南”为标准<sup>[6]</sup>。⑤职业体力:参照Hu等的体力活动分级方案<sup>[7]</sup>,并根据研究对象实际工作的劳动强度(排除同一职业但实际劳动强度不同所造成的影响),将职业体力活动分为轻体力、中体力、重体力3个级别,即轻体力指以坐姿为主的工作;中体力指以站立和行走为主的工作;重体力指以负重行走为主的工作或重手工劳动。

4. 统计学分析<sup>[4]</sup>:以Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡推断样本的群体代表性<sup>[8,9]</sup>。应用SHEsis(<http://analysis.bio-x.cn>)软件对各位点进行连锁平衡检验,计算D'值(D' $<0.75$ ,表明不存在强烈的连锁不平衡状态)。运用logistic回归模型分析计算基因多态性对低HDL-C血症发生的OR值和95%CI,

调整可能的混杂因素(性别、年龄、吸烟、体力活动、高脂饮食和低纤饮食)。

基因-基因交互作用采用广义多因子降维法(GMDR)<sup>[10,11]</sup>,以随访时的 HDL-C 水平作为结局变量,并将性别、年龄、吸烟、体力活动、高脂饮食和低纤饮食等为协变量引入模型进行调整,进行符号检验和置换检验,并计算各个维度不同因子组合的交叉验证一致性、平衡检验准确度。

**结 果**

1. 一般特征:820 名对象(男性 270 名,女性 550 名),其中正常 HDL-C 者 579 名,低 HDL-C 者 241 名,平均年龄(50.05±9.41)岁。男性的文化程度和现吸烟率高于女性,低纤维饮食、职业体力活动和 TG 水平低于女性,男女性别间年龄、经济收入、高脂肪饮食、空腹血糖(FPG)和 TC 水平的差异无统计学意义(表 1)。

2. H-W 遗传平衡检验和基因连锁平衡检验:H-W 遗传平衡检验结果显示 10 个 SNP 各基因型频数的实际值与期望值的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),表明样本基因型在人群中的分布是均匀的,处于群体遗传平衡状态。对 SNP 之间进行连锁平衡检验,结果显示任意两位点之间的  $D'$  值均  $<0.75$ ,不存在强烈的连锁不平衡。

3. 正常 HDL-C 组和低 HDL-C 组 PPAR 基因型频数和等位基因频率分布:PPAR $\alpha$  的 rs135539、rs1800206 位点和 PPAR $\gamma$  的 rs10865710、rs3856806 位点的基因型频数在两组间分布差异有统计学意义, $P$  值分别为 0.033、0.023、0.031 和 0.021。未发现其余位点基因型频数在正常 HDL-C 组和低 HDL-C 组间的差异有统计学意义(表 2)。

4. PPAR 10 个位点突变型基因(杂合子和突变型纯合子)与野生型基因的分布情况及其与 HDL-C 关系的 logistic 回归分析:单因素 logistic 回归分析显示,与野生型基因携带人群相比,rs135539 位点的 C 等位基因携带人群(AC+CC)发生低 HDL-C 血症的 OR 值及其(95%CI)为 1.44(1.07~1.96),rs1800206 位点的 V 等位基因携带人群(LV+VV)发生低 HDL-C 血症的 OR 值及其(95%CI)为 0.59(0.41~0.87);在调整性别、年龄、吸烟、体力活动、高脂饮

表 1 研究对象基线一般情况及临床特征比较

变量	总人群 (n=820)	男性 (n=270)	女性 (n=550)	检验值	P 值
年龄(岁) <sup>a</sup>	50.05±9.41	50.70±9.74	49.73±9.23	1.395 <sup>c</sup>	0.164
文化程度				114.532 <sup>d</sup>	<0.01
文盲	287(35.0)	37(13.7)	250(45.5)		
小学	255(31.1)	87(32.2)	168(30.5)		
中学及以上	278(33.9)	146(54.1)	132(24.0)		
经济收入(元)				5.148 <sup>e</sup>	0.161
<6000	564(68.8)	178(65.9)	386(70.2)		
6000~	213(26.0)	71(26.3)	142(25.8)		
≥15 000	43(5.2)	21(7.8)	22(4.0)		
现吸烟	199(24.3)	168(62.2)	31(5.6)	334.292 <sup>f</sup>	<0.01
高脂饮食	235(28.7)	75(27.8)	160(29.1)	0.153 <sup>g</sup>	0.696
低纤维饮食	59(7.2)	11(4.1)	48(8.7)	5.872 <sup>g</sup>	0.015
职业体力活动				71.497 <sup>h</sup>	<0.01
全脑力	53(6.5)	38(14.1)	15(2.7)		
主要脑力	100(12.2)	55(20.4)	45(8.2)		
主要体力	407(49.6)	102(37.8)	305(55.5)		
全体力	260(31.7)	75(27.8)	185(33.6)		
FPG(mmol/L) <sup>i</sup>	5.01±0.75	5.02±0.77	5.01±0.74	0.245 <sup>i</sup>	0.807
TG(mmol/L) <sup>j</sup>	1.27(1.01~1.62)	1.27(1.03~1.81)	1.27(1.00~1.56)	3.700 <sup>k</sup>	<0.01
TC(mmol/L) <sup>l</sup>	4.90±1.12	5.00±1.14	4.86±1.10	1.751 <sup>l</sup>	0.080
HDL-C(mmol/L) <sup>m</sup>	1.29±0.30	1.24±0.33	1.31±0.27	2.983 <sup>m</sup>	0.003

注:<sup>a</sup> $\bar{x}\pm s$ ;除<sup>a</sup>为四分位数外,其余括号外数据为人数,括号内数据为百分比(%);<sup>c</sup> $t$ 值;<sup>d</sup> $\chi^2$ 值;<sup>e</sup> $u$ 值

表 2 PPAR 基因频数和次要等位基因频率的分布

基因	SNP	基因型和等位基因频率	正常 HDL-C 组 (n=579)	低 HDL-C 组 (n=241)	P 值
PPAR $\alpha$	rs135539	AA/AC/CC	357/181/41	127/98/16	0.033
		C(%)	22.7	27.0	
PPAR $\alpha$	rs4253778	GG/GC/CC	438/125/16	177/58/6	0.731
		C(%)	13.6	14.5	
PPAR $\alpha$	rs1800206	LL/LV/VV	424/150/5	198/41/2	0.023
		V(%)	13.8	9.3	
PPAR $\delta$	rs9794	CC/CG/GG	345/201/33	153/81/7	0.201
		G(%)	23.1	19.7	
PPAR $\delta$	rs2016520	TT/TC/CC	271/263/45	117/103/21	0.751
		C(%)	30.5	30.1	
PPAR $\gamma$	rs10865710	CC/CG/GG	272/254/53	95/111/35	0.031
		G(%)	31.1	37.6	
PPAR $\gamma$	rs3856806	CC/CT/TT	282/234/63	136/92/13	0.021
		T(%)	45.9	40.9	
PPAR $\gamma$	rs709158	AA/AG/GG	298/233/48	112/101/28	0.223
		G(%)	28.4	32.6	
PPAR $\gamma$	rs1805192	CC/CG/GG	329/202/48	130/93/18	0.594
		G(%)	26.1	25.7	
PPAR $\gamma$	rs4684847	CC/CT/TT	362/189/28	157/68/16	0.320
		T(%)	21.2	20.7	

食和低纤饮食后,rs135539位点的C等位基因携带人群(AC+CC)发生低HDL-C血症的OR值及其(95%CI)为1.46(1.07~1.99),rs1800206位点的V等位基因携带人群(LV+VV)发生低HDL-C血症的OR值及其(95%CI)为0.62(0.42~0.90),差异有统计学意义。未发现其他SNP与发生低HDL-C血症有统计学关联(表3)。

5. PPAR基因-基因交互作用:将10个SNP按基因型一起纳入GMDR模型作为分析因子,同时将性别、年龄、吸烟、体力活动、高脂饮食和低纤饮食作为协变量纳入模型进行调整。结果显示,PPAR $\alpha$ 的rs135539、rs4253778和PPAR $\gamma$ 的rs10865710、rs3856806、rs709158和rs4684847六个SNP间的交互作用达到有统计学意义水平( $P=0.0107$ ),交叉验证一致性为9/10,平均检验准确度为0.6041,该模型为六阶模型中最佳模型(表4)。

### 讨论

PPAR $\alpha$ 是配体激活的核转录因子,主要通过配体结合后活化而发挥其生物学效应。其外显子5上的第162位氨基酸由亮氨酸突变为缬氨酸形成L162V多态性(rs1800206),可产生影响受体活性的功能<sup>[12]</sup>。Tai等<sup>[13]</sup>在弗明汉后代的队列研究中发现,经年龄、BMI、吸烟、及应用 $\beta$ 受体阻滞剂等因素调整后,PPAR $\alpha$  V162变异仍是引起血脂异常的危险因素。Fruchart等<sup>[14]</sup>的报道显示高加索人群中V162等位基因携带者较L162等位基因携带者HDL-C水平高10%,TC水平

高9%,载脂蛋白(Apo)A1水平高15%。本研究结果显示,rs1800206与低HDL-C血症发生风险降低有关,即V等位基因携带人群HDL-C水平显著高于野生型基因携带人群。rs135539(Intro1A3C)位于PPAR $\alpha$ 第1内含子,Flavell等<sup>[12]</sup>在高加索2型糖尿病患者中未发现rs135539与血浆血脂水平的关联,本研究结果显示rs135539与低HDL-C血症的发生有关联,即C等位基因携带人群HDL-C水平显著低于野生型基因携带人群,这种不一致可能与入选对象的标准及其遗传背景以及分析方法等不同有关。

采用单位点或单区域分析方法往往忽视一些

表3 PPAR基因多态性与HDL-C关联的logistic回归分析

基因位点	基因型	基因型频数		OR值(95%CI)	
		正常HDL-C组 (n=579)	低HDL-C组 (n=241)	模型1	模型2
PPAR $\alpha$					
rs135539	AA	357	127	1.00	1.00
	AC+CC	222	114	1.44(1.07~1.96)	1.46(1.07~1.99)
rs4253778	GG	438	177	1.00	1.00
	GC+CC	141	64	1.12(0.80~1.58)	1.09(0.77~1.54)
rs1800206	LL	424	198	1.00	1.00
	LV+VV	155	43	0.59(0.41~0.87)	0.62(0.42~0.90)
PPAR $\delta$					
rs9794	CC	345	153	1.00	1.00
	CG+GG	234	88	0.85(0.62~1.16)	0.87(0.64~1.19)
rs2016520	TT	271	117	1.00	1.00
	TC+CC	308	124	0.93(0.69~1.26)	0.92(0.68~1.24)
PPAR $\gamma$					
rs10865710	CC	272	95	1.00	1.00
	CG+GG	307	146	1.36(1.00~1.85)	1.35(0.99~1.84)
rs3856806	CC	282	136	1.00	1.00
	CT+TT	297	105	0.73(0.54~0.99)	0.76(0.56~1.04)
rs709158	AA	298	112	1.00	1.00
	AG+GG	281	129	1.22(0.90~1.65)	1.25(0.92~1.70)
rs1805192	PP	329	130	1.00	1.00
	PA+AA	250	111	1.12(0.83~1.52)	1.18(0.86~1.61)
rs4684847	CC	362	157	1.00	1.00
	CT+TT	217	84	0.89(0.65~1.22)	1.92(0.67~1.26)

注:模型1为单一素分析;模型2是在模型1基础上进一步调整性别、年龄、吸烟、体力活动、高脂饮食和低纤饮食

表4 PPAR基因-基因交互作用的GMDR模型

模型维度	最优因子组合	交叉验证一致性	平均检验准确度	P值 <sup>a</sup>
2	rs1800206 rs4684847	5/10	0.1800	0.1719
3	rs135539 rs3856806 rs1805192	2/10	0.4813	0.8281
4	rs4253778 rs10865710 rs3856806 rs1805192	6/10	0.5252	0.1719
5	rs135539 rs4253778 rs10865710 rs3856806 rs1805192	4/10	0.4850	0.9453
6	rs135539 rs4253778 rs10865710 rs3856806 rs709158 rs4684847	9/10	0.6041	0.0107
7	rs4253778 rs9794 rs10865710 rs3856806 rs709158 rs1805192 rs4684847	8/10	0.5618	0.1719
8	rs4253778 rs9794 rs2016520 rs10865710 rs3856806 rs709158 rs1805192 rs4684847	5/10	0.5331	0.1719
9	rs135539 rs4253778 rs9794 rs2016520 rs10865710 rs3856806 rs709158 rs1805192 rs4684847	10/10	0.5593	0.0547

注:<sup>a</sup>调整性别、年龄、吸烟、体力活动、高脂饮食和低纤饮食

低共显性的 SNP, 后者对表型可能有微效的影响, 只有通过多个 SNP 交互作用分析才能发现与 HDL-C 的关联性<sup>[15]</sup>。为验证单 SNP 研究可能难以发现微效基因间的基因-基因交互作用这一假设, 本研究采用 GMDR 模型分析 PPAR 家族 10 个 SNP 之间可能存在的交互作用, 并调整性别、年龄、吸烟、体力活动、高脂饮食和低纤饮食等协变量。结果显示包含 PPAR $\alpha$  的 rs135539、rs4253778 与 PPAR $\gamma$  的 rs10865710、rs3856806、rs709158 和 rs4684847 的 6 阶模型有统计学意义, 提示 PPAR $\gamma$  和 PPAR $\alpha$  通过交互作用发挥对 HDL-C 的调节作用。本研究单 SNP 分析时, PPAR $\gamma$  的 5 个 SNP 均无主效应, 而交互作用分析时发现这 5 个 SNP 中的 rs10865710、rs3856806、rs709158 和 rs4684847 与 PPAR $\alpha$  的 rs135539、rs4253778 存在交互作用, 表明 PPAR $\gamma$  基因可能不通过独立的主效应而是通过与 PPAR $\alpha$  的交互作用对低 HDL-C 产生作用, 即验证了本文假设: 微小的单基因效应可能不由单个基因的研究发现, 而是通过基因-基因间的交互作用显现。另一有意义的发现是, 单 SNP 分析提示 PPAR $\alpha$  基因的 2 个 SNP rs1800206 和 rs135539 与低 HDL-C 血症显著相关, 而在 GMDR 交互作用模型中只包含了其中 1 个 SNP(rs135539), 这可能是由于 PPAR $\alpha$  基因的多个 SNP 距离很近, 氨基酸序列相似, 某一特定基因的生物性状被另一个或多个基因掩盖或增强, 即上位性<sup>[16]</sup>。

本研究未发现理论上这两个基因交互作用的机制, 但以下机制或许可从不同通路解释 PPARs 对低 HDL-C 血症的调节作用。PPAR $\alpha$ 、 $\gamma$  由不同的基因编码, 但却有相似的氨基酸序列, 尤其是 DNA 结合结构域和配体结合结构域, 作为依赖配体的核转录因子, 它们都是通过与配体结合活化, 再与视黄酸受体形成二异聚体, 然后与目的基因上游的 PPRE 结合, 促进目的基因的转录<sup>[17]</sup>。PPAR $\alpha$  可影响与 HDL-C 代谢相关的 ApoA1 和 ApoA2、脂蛋白脂酶(LPL)、B 类 I 型清道夫受体(SR-B I)、三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1) 这 5 个关键基因的表达, 通过调控这些基因的表达从多个方面影响 HDL-C 的水平, 其中 ABCA1 和 SR-B I 是重要的跨膜转运体, 能增加 HDL-C 浓度及 TC 的逆转运。研究表明, PPAR $\gamma$  被激活后减少循环游离脂肪酸、周边组织积累脂质和胰岛素抵抗的水平以减轻高脂血症<sup>[18]</sup>。PPAR $\gamma$  配体还可诱导 SR-B I 的表达<sup>[19]</sup>, 通过激活核受体肝 X 受体上调 ABCA1<sup>[20]</sup>, 从而升高 HDL-C 水平。PPAR $\gamma$  还能

上调一些其他的编码 HDL-C 结构、功能和代谢蛋白的基因表达如 LPL 和脂肪酸转运蛋白-I。我们猜想, PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  的多个 SNP 可能通过以上相同或不同的通路影响 HDL-C 代谢的调控, 发生交互作用。

目前有关 PPAR $\alpha$ / $\gamma$  双重激动剂的药理学研究, 探索不同的化学结构激活 PPAR 某个亚型时药理作用的研究很多, 但很少考虑 PPAR 单个 SNP 的作用和多个 SNP 的联合作用。本研究提出 PPAR $\alpha$  的 rs135539 多态性与低 HDL-C 血症有关联, 与 PPAR $\alpha$  的 rs4253778 和 PPAR $\gamma$  的 rs10865710、rs3856806、rs709158 和 rs4684847 存在交互作用, 为深入研究低 HDL-C 血症的遗传学机制以及 PPAR $\alpha$ / $\gamma$  的 SNP 特异性配体或激动剂提供参考。

参 考 文 献

- [1] Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*, 1990, 347(6294):645-650.
- [2] Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Future Med*, 2010, 6(5): 677-678.
- [3] Hu XS, Guo ZR, Zhou H, et al. Study on the prevalence of metabolic syndrome among 35-74 year-olds in Jiangsu province. *Clin J Epidemiol*, 2006, 27(9):751-756. (in Chinese) 胡晓抒, 郭志荣, 周惠, 等. 江苏省 35~74 岁人群代谢综合征的流行病学调查. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(9):751-756.
- [4] Luo WS, Guo ZR, Wu M, et al. Association of both peroxisome proliferator-activated receptor, gene-gene interactions and the body mass index. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(7): 642-647. (in Chinese) 骆文书, 郭志荣, 武鸣, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体以及基因-基因交互作用与体重异常的关系. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(7):642-647.
- [5] Joint Committee for Developing Chinese Guidelines on Prevention and Treatment of Dyslipidemia in Adults. Chinese adult dyslipidemia prevention guide. *Chin J Cardiol*, 2007, 35(5): 390-419. (in Chinese) 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5):390-419.
- [6] Chinese Nutrition Society. The dietary guidelines of Chinese residents. Lhasa: Tibet People's Publishing House, 2008:15-55. (in Chinese) 中国营养学会. 中国居民膳食指南. 拉萨: 西藏人民出版社, 2008:15-55.
- [7] Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, et al. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio with the risk of cardiovascular disease among middle-aged Finnish men and women. *Eur Heart J*, 2004, 25(24):2212-2219.
- [8] Hardy GH. Mendelian proportions in a mixed population. *Science*. 1908, 28:49-50.
- [9] Weinberg W. On the demonstration of heredity in man. *Jahreshefte des Vereins Für Vaterländische*, 1908, 64:82-368.
- [10] Lou XY, Chen GB, Yan L, et al. A generalized combinatorial approach for detecting gene-by gene and gene-by-environment interactions with application to nicotine dependence. *Am J Hum Genet*, 2007, 80(6):1125-1137.
- [11] Chen Q, Tang X, Hu YH. Detecting interaction for quantitative trait by generalized multifactor dimensionality reduction. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31(8):938-941. (in Chinese) 陈卿, 唐讯, 胡永华. 应用广义多因子降维法分析数量性状的交互作用. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(8):938-941.

- [12] Flavell DM, Pineda TI, Jamshidi Y, et al. Variation in the PPAR $\alpha$  gene is associated with altered function in vitro and plasma lipid concentrations in type 2 diabetic subjects. *Diabetologia*, 2000, 43:673-680.
- [13] Tai ES, Demissie S, Cupples LA, et al. Association between the PPARA L162V polymorphism and plasma lipid levels. The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 5:805-810.
- [14] Fruchart JC, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 1999, 10(3):245-257.
- [15] Lin E, Hwang Y, Chen EY. Gene-gene and gene-environment interactions in interferon therapy for chronic hepatitis C. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(10):1327-1335.
- [16] Edwards TL, Lewis K, Velez DR, et al. Exploring the performance of multifactor dimensionality reduction in large scale SNP studies and in the presence of genetic heterogeneity among epistatic disease models. *Hum Hered*, 2009, 67(3):183-192.
- [17] Yu S, Reddy JK. Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors. *Biochim Biophys*, 2007, 1771:936-951.
- [18] Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPAR $\gamma$ . *Annu Rev Biochem*, 2008, 77:289-312.
- [19] Malerod L, Sporstol M, Juvet LK, et al. Hepatic scavenger receptor class B, type 1 is stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and hepatocyte nuclear factor 4  $\alpha$ . *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 305(3):557-565.
- [20] Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, et al. PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med*, 2001, 7(1):53-58.

(收稿日期:2012-06-23)  
(本文编辑:张林东)

## • 疾病控制 •

### 37例股骨头坏死患者心理健康状况调查

李会秋 武亮 贾忠萍 张雪芬 胜利

**【关键词】** 股骨头坏死; 症状自评量表; 心理健康

**Investigation on mental health state of 37 patients of femoral head** LI Hui-qiu<sup>1</sup>, WU Liang<sup>1</sup>, JIA Zhong-ping<sup>1</sup>, ZHANG Xue-fen<sup>1</sup>, SHENG Li<sup>2</sup>. 1 Department of Bone Joint Recovery, Beijing Xiaotangshan Rehabilitation Hospital, Beijing 102211, China; 2 The Sixth Affiliated Hospital of Peking University Corresponding author: SHENG Li, Email: shengli@bjmu.edu.cn

**【Key words】** Femoral head; Self-reporting inventory; Mental health

股骨头坏死病程长、致残率高,给患者带来心理及经济负担,严重影响生活质量<sup>[1]</sup>。本研究应用症状自评量表(SCL-90)<sup>[2]</sup>对北京某医院收治的37名股骨头坏死患者进行心理健康调查,为开展针对性的心理健康干预提供参考。

1. 对象与方法:调查对象选自2010年1-12月在北京某医院治疗的37例股骨头坏死患者。调查采用SCL-90,并由研究者发放问卷,缺失内容及时令被调查者补填后回收,有效回收率为100%。统计学分析采用SPSS 17.0软件,并与全国常模对比<sup>[3]</sup>, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果与分析:37例患者年龄23~59岁,其中<30岁5例,30~50岁26例,>50岁6例;文化程度大专及以下19例(51.4%),大学及以上18例(48.6%);手术11例(29.7%),非手术26例(70.3%)。

SCL-90测试结果表明,总分最高338分,最低98分,平均(171.11±61.51)分。其中17例患者总分≥160分,心理健康异常检出率为45.59%。躯体化、强迫症状、抑郁、焦虑、敌对、恐怖、精神病性7个因子及总分高于常模,差异有统计学

意义( $P < 0.01$ )。人际关系、偏执因子的均分虽高于常模,但差异无统计学意义。主要异常因子分布显示:SCL-90各因子分≥3分检出率为2.70%~18.92%,依次为强迫(18.92%),人际关系敏感、焦虑、抑郁(13.51%),躯体化、偏执、敌对(10.81%),恐怖(5.41%),精神病性(2.70%)。10例患者中至少有1个以上因子分≥3分,检出率为27.03%。37例患者主要心理问题为感到自己精力下降活动减慢、腰痛、易烦躁激动和肌肉酸痛,分别占86.5%、86.5%、81.1%和81.1%。

分析结果显示,不同年龄组股骨头坏死患者中30岁以上组各项因子得分最高,心理健康水平最低,可能由于该年龄段人群处于事业、家庭责任最繁重阶段,易造成心理压力。而50岁以上人群强迫症状、人际关系敏感、抑郁、焦虑、偏执、精神病性6个因子得分最低,心理健康水平较其他3个年龄组高,是由于年龄高具有丰富的社会阅历和经验具有一定的抗压能力。随着社会发展和医学模式的转变,患者主观感受和通过医疗干预提高其生活质量日益受到重视。本研究结果对股骨头坏死患者开展心理健康干预有帮助。

#### 参 考 文 献

- [1] He HJ, Chen WH, Li JY, et al. The quality of life of patients with vascular necrosis of femoral head in clinical research. *Chin J Bone Joint Inj*, 2010, 25(6):496-498. (in Chinese)  
何海军,陈卫衡,李景宜,等. 股骨头坏死患者生活质量临床研究. *中国骨与关节损伤杂志*, 2010, 25(6):496-498.
- [2] Wang XD, Wang XL, Ma H. Mental health assessment scale handbook. Beijing: Editorial Board of Chinese Mental Health Journal, 1999: 31-35. (in Chinese)  
王向东,王希林,马弘. 心理卫生评定量表手册. 北京:中国心理卫生杂志社, 1999:31-35.
- [3] Jin H, Wu WY, Zhang MY. Chinese normal human SCL-90 evaluation results of a preliminary analysis. *Chin J Nerv Ment Dis*, 1986, 12(5):260-263. (in Chinese)  
金华,吴文源,张明园. 中国正常人SCL-90评定结果的初步分析. *中国神经精神疾病杂志*, 1986, 12(5):260-263.

(收稿日期:2012-08-09)  
(本文编辑:张林东)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.12.005

作者单位:102211北京市小汤山康复医院骨与关节康复科(李会秋、武亮、贾忠萍、张雪芬);北京大学附属第六医院(胜利)

通信作者:胜利, Email: shengli@bjmu.edu.cn