

过氧化物酶体增殖物激活受体以及基因-基因交互作用与脂质蓄积指数水平的关系

海波 解惠坚 郭志荣 武鸣 陈秋 周正元 俞浩 丁一

【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)与脂质蓄积指数(LAP)水平的关联,以及多个SNP的交互作用对LAP水平的影响。方法 检测820名研究对象的PPAR 10个SNP多态性。运用线性回归模型分析10个SNP与LAP水平的关联,采用广义多因子降维法(GMDR)模型分析10个SNP的基因-基因交互作用。结果 在调整性别、年龄、吸烟、饮酒、高脂饮食、低纤饮食、文化程度和职业体力活动后,与野生型基因携带人群相比,rs1800206位点(LV+VV)基因型携带者,rs1805192位点(PA+AA)基因型携带者以及rs3856806位点(CT+TT)基因型携带者的LAP水平均显著升高,差异值(95%CI)分别为32.47(22.62~42.31)、12.97(4.61~21.33)和12.49(4.24~20.75);而rs2016520位点(TC+CC)基因型携带者的LAP水平显著降低,差异值(95%CI)为-14.67(-22.97~-6.55)。GMDR模型发现二阶、三阶、四阶和八阶交互作用模型差异有统计学意义($P<0.05$),其中八阶模型(包括PPAR α 的rs135539、rs1800206,PPAR δ 的rs2016520及PPAR γ 的rs10865710、rs3856806、rs709158、rs1805192和rs4684847)交叉验证一致性为10/10,平均检验准确度为0.5902,为最佳模型。结论 PPAR α 的rs1800206及PPAR γ 的rs1805192和rs3856806与LAP水平的升高有关;PPAR δ 的rs2016520与LAP水平的降低有关。PPAR α 的rs135539、rs1800206,PPAR δ 的rs2016520及PPAR γ 的rs10865710、rs3856806、rs709158、rs1805192、rs4684847八个SNP之间的交互作用对LAP水平具有显著影响。

【关键词】 脂质蓄积指数;过氧化物酶体增殖物激活受体;多态性;交互作用

Association of both peroxisome proliferator-activated receptor, gene-gene interactions and the lipid accumulation product HAI Bo¹, XIE Hui-jian¹, GUO Zhi-rong¹, WU Ming², CHEN Qiu³, ZHOU Zheng-yuan⁴, YU Hao², DING Yi¹. 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, Suzhou; 4 Changshu Center for Disease Control and Prevention, Jiangsu Province

Corresponding author: GUO Zhi-rong, Email: guozhirong28@163.com

This work was supported by a grant from the Scientific Research Fund of National Ministry of Health of China (No. WKJ2004-2-014).

【Abstract】 Objective To investigate the association of ten single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR α , δ , γ) with lipid accumulation product (LAP) 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 Metabolic Syndrome in Jiangsu province) cohort populations survey in the urban community of Jiangsu province of China. A total of 820 subjects were randomly selected and no individual was related. Ten SNPs (rs135539, rs4253778, rs1800206, rs2016520, rs9794, rs10865710, rs1805192, rs709158, rs3856806 and rs4684847) were selected from the HapMap database, which covered PPAR α , PPAR δ and PPAR γ . A linear regression model was used to analyze the relations between ten SNPs in the PPARs and LAP. Mean difference (Difference) and 95% confident interval (95%CI) were calculated. Interactions were explored by using the method of Generalized Multifactor

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.011.006

基金项目:卫生部科学研究基金资助项目(WKJ2004-2-014)

作者单位:215123 苏州大学医学部公共卫生学院流行病与卫生统计教研室(海波、解惠坚、郭志荣、丁一);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

Dimensionality Reduction (GMDR). **Results** After adjusting the factors as age, gender, smoking status, occupational physical activity, educational level, high-fat diet as well as low-fiber diet, both rs1800206, rs1805192 and rs3856806 were significantly associated with the increased level of LAP. *Difference (95% CI)* values were 32.47 (22.62–42.31), 12.97 (4.61–21.33) and 12.49 (4.24–20.75). Whereas rs2016520 was significantly associated with the decreased level of LAP. *Difference (95% CI)* values was -14.67 (-22.97–-6.55). GMDR analysis showed a significant gene-gene interaction among rs135539, rs1800206 of PPAR α , rs2016520 of PPAR δ and rs10865710, rs3856806, rs709158, rs1805192, rs4684847 of PPAR γ for eight-dimension models ($P < 0.05$), in which prediction accuracy was 0.5902 and cross-validation consistency was 10/10. **Conclusion** The rs1800206 of PPAR α and rs1805192, rs3856806 of PPAR γ were significantly associated with the increased level of LAP; rs2016520 of PPAR δ was associated with the decreased level of LAP. There was a gene-gene interaction between multiple SNPs.

【Key words】 Lipid accumulation product; Peroxisome proliferator-activated receptors; Polymorphism; Interaction

2005 年 Kahn^[1] 提出脂质蓄积指数 (lipid accumulation product, LAP), 即甘油三酯 (TG) 和腰围 (WC) 的结合并按照性别分别转换成的一个连续性的数值变量。已有的证据表明 LAP 水平比单纯的中心性肥胖更能反映脂质蓄积的程度, 是预测心血管疾病和 2 型糖尿病的有效指标^[2]。过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 是配体激活的转录因子核激素受体超家族成员, 主要包括 PPAR α 、PPAR δ 和 PPAR γ 三种亚型, 分别位于人类 22、6 和 3 号染色体上, 可调节与糖脂代谢、能量平衡及脂肪细胞分化等相关基因的表达^[3]。目前普遍认为 PPAR 的多个单核苷酸多态性 (SNP) 与 TG、WC 有关联^[4-7], 前期研究也发现 PPAR 的 SNP 可以通过独立的主效应和多个 SNP 基因-基因交互作用来影响 TG 和 WC^[8,9], 可见 PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ 也极有可能与 LAP 水平存在关联。因此从遗传流行病学角度阐述 PPAR 的 SNP 与 LAP 水平的关联, 以及基因-基因交互作用对于进一步理解 PPAR 对多代谢异常的形成和影响就十分有意义。为此本研究选取 PPAR α 、PPAR δ 和 PPAR γ 三个亚型的 10 个 SNP 探索其多态性与 LAP 水平的关联, 并通过广义多因子降维法 (GMDR) 分析 PPAR α 、PPAR δ 和 PPAR γ 的多个 SNP 对 LAP 水平的基因-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^[10]。入组时间为 1999 年 4 月至 2004 年 6 月。2006 年 3 月至 2007 年 10 月随访 4582 名基线调查满 5 年的对象, 共随访到 4083 名 (随访率为 89.11%, 失访人群与未失访人群基线时的年龄、性别及生活方式各项指标的差异无统计学意义, $P > 0.05$)。该队列随访的终点为心血管疾病、糖尿病和代谢综合征各组分代谢异

常。2009 年 10 月对随访得到的 4083 名对象, 在排除基线时心血管疾病、糖尿病及 BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ 的基础上, 采用单纯随机抽样方法抽取 820 名研究对象。利用这些对象的基线血标本进行 PPAR 基因多态性检测, 研究中涉及的各项指标以及人口统计学和环境危险因素均来源于基线数据, 各项指标在被抽取与未被抽的研究对象间差异均无统计学意义。本研究得到苏州大学伦理委员会批准, 进行基线调查和队列随访时均获得所有调查对象知情同意。

2. 相关定义: ①吸烟: 以往至少吸过 100 支且现在还在吸 (至少 2 年内未吸或以往吸烟 < 100 支者则为不吸烟)^[11,12]。②饮酒: 平均每日饮白酒 ≥ 1 两 (50 ml), 并连续饮 ≥ 1 年者^[11]。③低纤饮食与高脂饮食: 以“膳食金字塔”作为标准, 大于此标准为多, 相反为少^[13]。④职业体力活动: 参照 Hu 等^[14] 的体力活动分级方案, 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、中、重 3 级; 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。

3. 调查方法^[15]: 基线和随访调查时均填写饮食和体力活动问卷, 并采集空腹 8 h 静脉血 (用于检测和贮存)。调查内容包括一般情况、主要疾病史及疾病家族史、生活习惯危险因素 (吸烟、饮酒情况等)。人体测量值包括身高、体重、腰围 (WC)、臀围, 并计算 BMI (kg/m^2)。基线和随访时均测定空腹血糖 (FPG)、TG、HDL-C、LDL-C。检测仪器为日立 7020 全自动生化分析仪。LAP 计算方法^[1]: LAP (男) = $[\text{WC} (\text{cm}) - 65] \times \text{TG} (\text{mmol/L})$; LAP (女) = $[\text{WC} (\text{cm}) - 58] \times \text{TG} (\text{mmol/L})$ 。

4. 实验室方法:

(1) SNP 的选择: 依据 ①最小等位基因频率 (MAF) $\geq 5\%$; ② PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ 与多代谢异常有关联的

SNP;③所选的 SNP 位于基因片段功能区或可能改变功能的区域。本研究 10 个 SNP 位置:rs1800206 (L162V) 位于 PPAR α 基因第 5 外显子;rs4253778 (G7C) 位于 PPAR α 的第 7 内含子;rs135539 (intro1A3C) 位于 PPAR α 的第 1 内含子;rs2016520 (-87T>C) 位于 PPAR δ 的第 4 外显子;rs9794 (C2806G) 位于 PPAR δ 的第 9 外显子;rs10865710 (C681G) 位于 PPAR γ 3 外显子 A2 上游;rs1805192 (Pro12Ala) 位于 PPAR γ 2 外显子 B 上;rs4684847 (introCT) 位于 PPAR γ 第 3 内含子上;rs709158 (introAG) 位于 PPAR γ 第 2 内含子上;rs3856806 (C161T) 位于 PPAR γ 2 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 的质量用琼脂糖凝胶电泳法检测,浓度用分光光度法测定。采用两种方法对 10 个 SNP 位点的多态性进行检测,其中 rs4253778 位点采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析方法(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[15]。上游引物:5'-ACA ATC ACT CCT TAA ATA TGG TGG -3';下游引物:5'-AAG TAG GGA CAG ACA GGA CCA GTA -3'。最终以 ABI Prism 7000 软件 Allelic Discrimination 程序进行基因分型。

5. 统计学分析^[15]:计量资料属于正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;偏态分布资料的采用中位数(*M*)与四分位数间距表示,组间比较采用 Wilcoxon 检验;计数资料计算率并采用 χ^2 检验进行比较。等位基因和基因型频率采用直接计数法统计, χ^2 检验以确定全人群是否符合 Hardy-Weinberg (H-W) 遗传平衡定律,当 $P > 0.05$ 时表明所选样本符合遗传平衡定律。运用线性回归模型分析 SNP 与 LAP 的关联。

基因-基因交互作用采用广义多因子降维法(GMDR)^[16],并将性别、年龄、吸烟、饮酒、高脂饮食、低纤饮食、文化程度和职业体力活动等作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,具体步

骤:①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,若 $D' > 0.75$,则表示基因间存在强烈的连锁不平衡;②以记事本格式(.txt)建立符合 GMDR 分析要求的数据集,若存在缺失值,先采用 MDR-Data tool software 程序包对缺失值进行填补;③采用 GMDR software 程序包进行分析;④GMDR 软件提供了一些输出参数,包括交叉验证的一致性和平均检验准确度,评估每个选定的交互作用。交叉验证一致性衡量一致性程度,并用来确定所选定的交互作用是否为所有模型之中的最佳模型。平衡检测的准确性分数介于 0.50(表示此时模型预测不佳)和 1.00(表示此时模型预测最优)之间,衡量是否能准确预测交互作用的程度。置换检验的预测精度,用于衡量一个模型是否有意义,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般特征:820 名研究对象中男性 270 名、女性 550 名,平均年龄(50.05 \pm 9.41)岁。男性的文化程度、饮酒、吸烟、WC 水平高于女性,TG 水平、低纤饮食、体力活动低于女性,男女性别间年龄、高脂饮食、FPG、LAP、BMI 和 TC 等指标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:10 个 SNP 位点各基因型频率数的实际值与期望值差异

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)	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	50.05 \pm 9.41	50.70 \pm 9.74	49.73 \pm 9.23	0.164
文化程度 ^a				<0.010
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)	
现饮酒 ^a	205(25.0)	161(59.6)	44(8.0)	<0.010
现吸烟 ^a	199(24.3)	168(62.2)	31(5.6)	<0.010
高脂饮食 ^a	235(28.7)	75(27.8)	160(29.1)	0.696
低纤饮食 ^a	59(7.2)	11(4.1)	48(8.7)	0.015
体力活动 ^a				<0.001
轻	153(18.7)	93(34.4)	60(10.9)	
中	407(49.6)	102(37.8)	305(55.5)	
重	260(31.7)	75(27.8)	185(33.6)	
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.96 \pm 3.12	23.00 \pm 2.94	22.93 \pm 3.21	0.750
LAP ^b	29.43(14.10 ~ 67.77)	25.67(10.93 ~ 68.05)	31.01(14.88 ~ 67.56)	0.651
TG(mmol/L) ^b	1.27(1.01 ~ 1.62)	1.27(1.03 ~ 1.81)	1.27(1.00 ~ 1.56)	<0.010
WC($\bar{x} \pm s$, cm)	77.62 \pm 9.05	80.84 \pm 8.51	76.05 \pm 8.88	<0.001
FPG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.01 \pm 0.75	5.02 \pm 0.77	5.01 \pm 0.74	0.807
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.90 \pm 1.12	5.00 \pm 1.14	4.86 \pm 1.10	0.080

注:^a 括号外数据为人数,括号内数据为百分比(%);^b 为四分位数

无统计学意义($P > 0.05$),表明样本基因型在研究对象中的分布均匀,处于群体遗传平衡状态;连锁平衡检验结果显示,任意两位点之间的 D' 均值 < 0.75 ,不存在强烈的连锁不平衡状态。

3. PPAR 基因型频数和等位基因频率分布:各基因位点基因型在按照性别分组以及全部研究对象的频率分布情况见表 2。结果显示 PPAR γ 的 rs709158 位点的基因型频率在男女性两组间分布差异有统计学意义($P = 0.011$)。

4. SNP 与 LAP 水平的关联:调整性别、年龄、吸烟、饮酒、高脂饮食、低纤饮食、文化程度和体力活动后,rs1800206 位点的(LV+VV)基因型携带者 LAP 水平显著升高(差异值为 32.47, 95% CI: 22.62 ~ 42.31, $P < 0.0001$);rs2016520 位点的(TC+CC)基因型携带者 LAP 水平显著降低(差异值为 -14.67, 95% CI: -22.97 ~ -6.55, $P = 0.0004$);rs1805192 位点的(PA+AA)基因型携带者 LAP 水平升高(差异值为 12.97, 95% CI: 4.61 ~ 21.33, $P = 0.0024$);rs3856806 位点的(CT+TT)基因型携带者 LAP 水平升高(差异值为 12.49, 95% CI: 4.24 ~ 20.75, $P = 0.0031$)。未发现其余位点与 LAP 水平存在显著相关性(表 3)。

5. PPAR 基因-基因交互作用:以随访时 LAP 值作为结局变量,将 10 个位点纳入 GMDR 模型作为分析因子,同时将性别、年龄、吸烟、饮酒、高脂饮食、低纤饮食、文化程度和体力活动作为协变量纳入模型进行调整。结果显示,PPAR α 的 rs135539、rs1800206

和 PPAR δ 的 rs2016520 和 PPAR γ 的 rs10865710、rs3856806、rs709158、rs1805192 和 rs4684847 八个 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 10/10,平均检验准确度为 0.5902,该模型为最佳模型(表 4)。

讨 论

本研究结果显示 PPAR α 的 rs1800206、PPAR δ 的 rs2016520 及 PPAR γ 的 rs1805192、rs3856806 与 LAP 水平有显著关联。目前国内外均未见 PPAR 与 LAP 水平关联的报道。Robitaille 等^[4]研究显示 rs1800206V 等位基因是腹型肥胖和高 TG 血症的危险因素;Tai 等^[5]曾报道调整年龄、吸烟和 BMI 等协变量后 rs1800206 与血脂异常相关;一项基于非裔美国人群(除高加索人外)的研究发现^[7],PPAR α 的 rs1800206V 等位基因携带者 TG 浓度显著升高。本研究结果显示 rs1800206V 等位基因携带者 LAP 水平明显高于野生型基因携带者。PPAR δ 的 rs2016520 位于 PPAR δ 基因上的第 4 外显子上,Aberle 等^[6]对中度肥胖伴血脂异常的病例研究表明,rs2016520C 等位基因与低体重和低 BMI 相关;胡承等^[17]对上海市人群研究发现 rs2016520C 等位基因携带是肥胖发生的保护因素。本研究结果显示 rs2016520C 等位基因携带者与野生型基因携带者相比 LAP 水平显著降低。PPAR γ 的 SNP 中,rs1805192 与血脂代谢和肥胖的关联研究最为广泛。

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	总人群(n=820)	男性(n=270)	女性(n=550)	χ^2 值	P值
PPAR α	rs135539	AA/AC/CC	484/279/57	159/93/18	325/186/39	0.069	0.966
		C(%)	24.0	23.9	24.0		
	rs4253778	GG/GC/CC	615/183/22	207/57/6	408/126/16	0.730	0.694
PPAR δ	rs1800206	LL/LV/VV	622/191/7	198/68/4	424/123/3	2.815	0.245
		V(%)	24.1	14.1	11.7		
	rs9794	CC/CG/GG	498/282/40	170/86/14	328/196/26	1.162	0.559
PPAR γ	rs2016520	TT/TC/CC	388/366/66	126/122/22	262/244/44	0.068	0.966
		C(%)	52.7	30.7	30.2		
	rs10865710	CC/CG/GG	367/365/88	107/130/33	260/235/55	4.393	0.111
PPAR γ	rs3856806	CC/CT/TT	418/326/76	126/121/23	292/205/53	4.302	0.116
		T(%)	49.0	30.9	28.3		
	rs709158	AA/AG/GG	410/334/76	115/128/27	295/206/49	9.054	0.011
PPAR γ	rs1805192	PP/PA/AA	459/295/66	151/101/18	308/194/48	1.185	0.553
		A(%)	26.0	25.4	26.4		
	rs4684847	CC/CT/TT	519/257/44	175/84/11	344/173/33	1.406	0.495
		T(%)	36.7	19.6	21.7		

表 3 PPAR 基因多态性与 LAP 水平关联的线性回归分析

基因	SNP	基因型	基因型频数	差异值	(95%CI)	P 值 ^a
PPAR α	rs135539	AA	484	0		
		AC+CC	336	1.13	(-7.16 ~ 9.41)	0.7900
	rs4253778	GG	615	0		
		GC+CC	205	4.87	(-4.51 ~ 14.24)	0.3100
rs1800206	LL	622	0			
	LV+VV	198	32.47	(22.62 ~ 42.31)	<0.0001	
PPAR δ	rs9794	CC	498	0		
		CG+GG	322	4.60	(-3.72 ~ 12.91)	0.2800
	rs2016520	TT	388	0		
		TC+CC	432	-14.67	(-22.97 ~ -6.55)	0.0004
PPAR γ	rs10865710	CC	367	0		
		CG+GG	453	-4.41	(-12.61 ~ 3.80)	0.2900
	rs3856806	CC	418	0		
		CT+TT	402	12.49	(4.24 ~ 20.75)	0.0031
	rs709158	AA	410	0		
		AG+GG	410	3.43	(-4.78 ~ 11.64)	0.4100
	rs1805192	PP	459	0		
PA+AA		361	12.97	(4.61 ~ 21.33)	0.0024	
rs4684847		CC	519	0		
		CT+TT	301	-1.67	(-10.12 ~ 6.78)	0.7000

注：^a 调整性别、年龄、吸烟、饮酒、高脂饮食、低纤饮食、文化程度和体力活动

Meirhaeghe 等^[18]报道显示,北爱尔兰人群 rs1805192A 等位基因携带者 TG 浓度显著增高; Frederiksen 等^[19]发现 rs1805192A 等位基因携带者呈现不同程度血脂紊乱; Beamer 等^[20]对重度肥胖 (BMI 平均为 36.5 kg/m²) 的白种人群研究发现 rs1805192A 等位基因携带与高体重、高 BMI 和高 WC 水平相关;本研究前期也证实 rs1805192A 等位基因携带可导致 TG 浓度升高^[8]。本次研究结果表明 rs1805192A 等位基因携带者发生 LAP 水平增高的风险较大,这可能与 rs1805192 位于 PPAR γ 氨基端不依赖于配体活化的区域内,其 A 等位基因携带可引起蛋白构象的改变,从而影响 PPAR γ 活性有关^[21]。本研究显示 PPAR γ 的另一位点 rs3856806 有使 LAP 升高的效应,这与 Frederiksen 等^[19]在丹麦人 (rs3856806 T 等位基因携带可引起 TG 浓度显著升

高)和 Valve 等^[22](rs3856806 多态性与肥胖显著关联)的结果一致。

由于基因距离的关系,相邻 SNP 间可能存在上位性,使得一些微效 SNP 对 LAP 水平的作用被掩盖,因此采用单位点或单区域分析方法往往忽略一些低共显性的 SNP,通过多个 SNP 交互作用分析可以发现微效基因与表型的潜在关联。本研究通过 GMDR 模型分析 PPAR 多个 SNP 对 LAP 水平的影响,结果发现在调整年龄、性别、吸烟、饮酒、高脂饮食、低纤饮食、文化程度和体力活动等协变量的基础上,二、三、四和八阶交互作用模型皆显著。本研究根据交叉验证一致性确定包括 PPAR α 的 rs135539、rs1800206, PPAR δ 的 rs2016520 以及 PPAR γ 的 rs10865710、rs3856806、rs709158、rs1805192、rs4684847 的八阶交互作用模型为最优模型。

PPAR 亚型由不同的基因编码,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 PPPE 结合,促进目的基因的转录^[6]。动物模型和人群研究结果表明 PPAR 亚型或多态性在表达水平上存在交叉干扰,在影响表型的表达中存在交互效应,这与本研究的交互作用结果一致。Consilvio 等^[23]和 Shi 等^[24]的动物模型研究显示,PPAR δ 的激活可抑制 PPAR α 和 PPAR γ 介导的靶基因的表达,PPAR δ 的激活依赖于 PPAR γ 的激活。例如,Skogsberg 等^[25]曾报道 PPAR α 的 rs1800206 和 PPAR δ 的 rs2016520 对 TG 浓度存在显著的交互作用; Aberle 等^[6]发现 PPAR α 的 rs1800206 和 PPAR δ 的 rs2016520 通过交互作用影响 BMI ($P=0.02$), PPAR δ 的 rs2016520 和 PPAR γ 的 rs1805192 对体重有交互作用的趋势 ($P=0.07$)。本研究前期也发现 PPAR γ 的 rs1805192 与 PPAR α 的

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 ^a
2	rs1800206 rs3856806	5/10	0.6222	0.0010
3	rs135539 rs1800206 rs1805192	5/10	0.6405	0.0010
4	rs1800206 rs2016520 rs10865710 rs1805192	4/10	0.5942	0.0010
5	rs135539 rs4253778 rs3856806 rs1805192 rs1800206	2/10	0.5646	0.0547
6	rs135539 rs2016520 rs3856806 rs709158 rs1805192 rs10865710	8/10	0.5390	0.1719
7	rs135539 rs2016520 rs3856806 rs709158 rs1800206 rs10865710 rs1805192	4/10	0.5177	0.3770
8	rs135539 rs1800206 rs2016520 rs10865710 rs709158 rs4684847 rs3856806 rs1805192	10/10	0.5902	0.0107
9	rs135539 rs4253778 rs1800206 rs2016520 rs10865710 rs3856806 rs709158 rs1805192 rs4684847	5/10	0.5207	0.8281

注：^a 同表 3

rs1800206及PPAR δ 的rs2016520共同影响TG浓度^[8]；PPAR δ 的rs2016520与PPAR α 和PPAR γ 的多态性共同影响腹型肥胖^[9]。本研究所选的10个SNP中的8个以交互作用的方式影响LAP水平，单位点分析与LAP水平无统计学关联的rs135539、rs10865710、rs709158、rs4684847与主效应位点rs1800206、rs2016520、rs3856806、rs1805192一起可显著改变LAP水平。由此提示，虽然LAP与某些强主效应位点有关，但由于多基因交互作用的存在，无主效应的“微效”基因位点与强主效应基因位点之间的交互作用可能远远超过其独立作用的总和^[26,27]。综上所述，本研究表明PPAR三个亚型在结构与功能上存在的一致性极可能是调节LAP水平的基础，通过对PPAR家族多个位点的交互作用研究可更好解释其与LAP水平的复杂关系。PPAR的rs1800206、rs2016520、rs3856806和rs1805192对LAP水平存在独立效应，rs135539、rs10865710、rs709158和rs4684847与上述独立效应位点一起发挥调节LAP水平的基因-基因交互效应。

参 考 文 献

- [1] Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord*, 2005, 5: 26.
- [2] Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. The metabolic syndrome from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin North Am*, 2011, 95(5): 855-873.
- [3] Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Future Med*, 2010, 6(5): 677-678.
- [4] Robitaille J, Brouillette C, Houde A, et al. Association between the PPAR α -L162V polymorphism and components of the metabolic syndrome. *J Hum Genet*, 2004, 49(9): 482-489.
- [5] Tai ES, Demissie S, Cupples LA, et al. Association between the PPAR α L162V polymorphism and plasma lipid levels: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(5): 805-810.
- [6] Aberle J, Hopfer I, Beil FU, et al. Association of peroxisome proliferator-activated receptor delta + 294T/C with body mass index and interaction with peroxisome proliferator-activated receptor alpha L162V. *Int J Obes*, 2006, 30: 1709-1713.
- [7] Shin MJ, Kanaya AM, Krauss RM, et al. Polymorphisms in the peroxisome proliferator activated receptor alpha gene are associated with level of apolipoprotein CIII and triglyceride in African-Americans but not Caucasians. *Atherosclerosis*, 2008, 198(2): 313-319.
- [8] Gu SJ, Guo ZR, Wu M, et al. Gene-gene interactions among PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ polymorphisms for hypertriglyceridemia in Chinese Han population. *Gene*, 2012, 515(2): 272-276.
- [9] Ding Y, Guo ZR, Wu M, et al. Gene-gene interaction between PPAR δ and PPAR γ is associated with abdominal obesity in a Chinese population. *J Genet Genomics*, 2012, 39(12): 625-631.
- [10] 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, 周慧, 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.
- [11] Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. *National Health and Nutrition Examination Survey. J Periodontol*, 2000, 71: 743-751.
- [12] Iida H, Kumar JV, Kopycka-Kedzierski DT, et al. Effect of tobacco smoke on the oral health of U.S. women of childbearing age. *J Public Health Dent*, 2009, 69: 231-241.
- [13] Chinese Nutrition Society. Chinese dietary guidelines (2007). Lhasa: Tibet People's Publishing House, 2008. (in Chinese)
中国营养学会. 中国居民膳食指南(2007). 拉萨: 西藏人民出版社, 2008.
- [14] 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.
- [15] 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): 740-745. (in Chinese)
骆文书, 郭志荣, 武鸣, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体单核苷酸多态性以及基因-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): 740-745.
- [16] 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.
- [17] Hu C, Jia WP, Fang QC, et al. Effect of -87T \rightarrow C variant of human peroxisome proliferator-activated receptor δ gene on metabolic Syndrome. *Chin J Endocrinol Metab*, 2005, 21(4): 380-383. (in Chinese)
胡承, 贾伟平, 方启晨, 等. PPAR δ -87T \rightarrow C基因多态性与代谢综合征的关联研究. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(4): 380-383.
- [18] Meirhaeghe A, Boreham CA, Murray LJ, et al. A possible role for the PPAR γ Pro12Ala polymorphism in preterm birth. *Diabetes*, 2007, 56(2): 494-498.
- [19] Frederiksen L, K Brødbæk K, Fenger M, et al. Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(8): 3989-3992.
- [20] Beamer BA, Yen CJ, Andersen RE, et al. Association of the Pro12Ala Variant in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes*, 1998, 47(11): 1806-1808.
- [21] Muller PY, Miserez AR. Identification of mutations in the gene encoding sterol regulatory element binding protein (SREBP)-2 in hypercholesterolaemic subjects. *J Med Genet*, 2002, 39(4): 271-275.
- [22] Valve R, Sivenius K, Miettinen R, et al. Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene are associated with severe overweight among obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(10): 3708-3712.
- [23] Consilvio C, Vincent AM, Feldman EL. Neuroinflammation, COX-2, and ALS - a dual role? *Exp Neurol*, 2004, 187: 1-10.
- [24] Shi Y, Hon M, Evans RM. The peroxisome proliferator-activated receptor delta, an integrator of transcriptional repression and nuclear receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(5): 2613-2618.
- [25] Skogsberg J, Kannisto K, Cassel TN, et al. Evidence that peroxisome proliferator-activated receptor delta influences cholesterol metabolism in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(4): 637-643.
- [26] Hoh J, Ott J. Mathematical multi-locus approaches to localizing complex human trait genes. *Nat Rev Genet*, 2003, 4: 701-709.
- [27] Moore J. The ubiquitous nature of epistasis in determining susceptibility to common human disease. *Hum Hered*, 2003, 56: 73-82.

(收稿日期: 2013-06-13)

(本文编辑: 张林东)