

载脂蛋白 CⅢ 基因多态性对不同体质量指数 青少年血脂水平的影响*

宋永砚^{1,2}, 龚仁蓉¹, 张 珍¹, 李元昊¹, 樊 梅¹, 胡敏珊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(南充 637007)

【摘要】 目的 探讨载脂蛋白 CⅢ 基因(APOC3) Sst I 和-482C>T 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 例青少年按四分位数分为 4 组,从低到高依次为 1 组[BMI=(17.80±0.75) kg/m², n=180], 2 组[BMI=(19.39±0.32) kg/m², n=182], 3 组[BMI=(20.68±0.43) kg/m², n=181] 和 4 组[BMI=(23.40±2.05) kg/m², n=180]。抽取空腹静脉血 5 mL,测定血脂,提取基因组 DNA 并采用 PCR-RFLP 法对 APOC3 Sst I 和-482C>T 多态性位点进行分型。**结果** 随着 BMI 增加,身高和高密度脂蛋白胆固醇降低($P<0.001$);体质量、腰围、臀围、腰臀比、甘油三酯(TG)、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇升高($P<0.001$)。Sst I 多态性不同基因型青少年的血脂水平在 1 组、2 组和 3 组中差异无统计学意义;在第 4 组中,血浆 TG 水平在不同基因型之间差异有统计学意义($P=0.022$),S2 等位基因携带者的 TG 水平高于 S1S1 基因型青少年。-482C>T 多态性不同基因型青少年的血脂水平在各组中差异无统计学意义。**结论** 在健康青少年中, APOC3 Sst I 多态性 S2 等位基因对血浆 TG 的升高作用与 BMI 有关,降低体质量或可改善 S2 等位基因对血浆 TG 的增高作用。

【关键词】 载脂蛋白 CⅢ 基因 体质量指数 血脂 多态性

Effects of APOC3 Polymorphisms on the Plasma Lipids in Healthy Adolescents with Different Body Mass Index SONG Yong-yan^{1,2}, GONG Ren-rong¹, ZHANG Zhen¹, LI Yuan-hao¹, FAN Mei¹, HU Min-shan¹, FANG Ding-zhi^{1△}. 1. Department of Biochemistry and Molecular Biology Laboratory, West China School of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Biochemistry, School of Preclinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637007, China

△ Corresponding author, E-mail: dzfang@scu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the possible effects of apolipoprotein CⅢ gene (APOC3) polymorphisms on plasma lipids in healthy adolescents with different body mass index (BMI). **Methods** Seven hundred and twenty three adolescents were divided into four groups according to BMI: group 1 [BMI=(17.80±0.75) kg/m², n=180], group 2 [BMI=(19.39±0.32) kg/m², n=182], group 3 [BMI=(20.68±0.43) kg/m², n=181] and group 4 [BMI=(23.40±2.05) kg/m², n=180]. Fasting venous blood samples were collected, plasma lipids were determined and genome DNA was extracted for determining the genotypes of the APOC3 Sst I and -482C>T polymorphisms by PCR-RFLP. **Results** With the elevation of BMI, height and plasma high-density lipoprotein cholesterol decreased significantly ($P<0.001$ for both), body mass, waist circumference, hip circumference, waist/hip ratio, plasma triglycerides (TG), total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels increased significantly ($P<0.001$ for all). No significant differences in TG levels among Sst I genotypes were observed in group 1, group 2 and group 3; but in group 4, significant differences in TG levels among Sst I genotypes were observed, S2 carriers had higher TG levels than the adolescents with S1S1 genotype. No significant differences in plasma lipids among -482C>T genotypes were observed in all groups. **Conclusion** The elevation of plasma TG levels by the S2 allele of APOC3 Sst I polymorphism is associated with BMI. It is possible that the reduction of body mass could favorably modulate the elevation of TG levels by S2 allele in healthy adolescents.

【Key words】 APOC3 Body mass index Lipid Polymorphism

* 国家自然科学基金(No. 81370375)和四川省应用基础研究计划(No. 2013JY0072)资助

△ 通讯作者, E-mail: dzfang@scu.edu.cn

载脂蛋白 CⅢ (apolipoprotein CⅢ, APOCⅢ) 主要分布于富含甘油三酯的血浆脂蛋白 (triglyceride-rich lipoproteins, TRLs) 中,在 TRLs 代谢中发挥重要的调节作用。APOCⅢ 基因

(APOC3)变异可影响血脂水平。APOC3 基因内部含有多个变异位点,*Sst* I 多态性位点位于 3'端非翻译区(3'UTR),研究显示次要等位基因 S2 与血浆甘油三酯(TG)^[1-9]、总胆固醇(TC)^[5-10]和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)^[7-10]、APOC III^[3,7,10]和 APOB^[3,7,8,10]升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)^[9,10]降低相关联。-482C>T 多态性位点位于 APOC3 基因启动子区的胰岛素反应元件(IRE)内,研究显示次要等位基因 T 与血浆 TG^[11-14]和 APOC III^[12,15]升高相关联。

有关 APOC3 基因 *Sst* I 和 -482C>T 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进行,很少有研究去探索这两个变异位点对儿童和青少年血脂水平的影响。但是,血脂异常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(AS)的发生和发展。因此,探讨 APOC3 基因 *Sst* I 和 -482C>T 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。

1 对象和方法

1.1 研究对象

研究对象为四川省都江堰市某中学学生。共有 723 人参与该项研究,其中男生 316 人,女生 407 人,均为汉族。年龄 15~18 岁,平均为(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,排除有心脑血管疾病史和慢性消耗性疾病史、正在服用激素类药物以及其他对糖脂代谢有影响的药物的青少年。参试对象在纳入前签署知情同意书。

1.2 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(cm/cm)计算腰臀比(waist to hip ratio, W/H ratio)。

1.3 实验分组

对研究群体 BMI 采用四分位数法进行分组,从小到大分为 4 组: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]。

1.4 血脂测量

采血前 24 h 内限制高脂饮食,不做剧烈运动,

不饮酒。于早上 7 点之前空腹采前臂静脉血 5 mL,分为两份,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,操作按试剂盒说明书进行。所有指标测定重复 3 次,平均值用于统计学分析。

1.5 APOC3 *Sst* I 和 -482C>T 多态性分析

1.5.1 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,操作过程按试剂盒说明书进行。

1.5.2 PCR 反应 PCR 扩增含有 APOC3 *Sst* I 和 -482C>T 多态性位点的 DNA 片段,PCR 引物由上海生工合成,引物序列、PCR 反应体系及扩增程序如表 1 所示。

1.5.3 限制性核酸内切酶分析 APOC3 *Sst* I 位点位于 APOC3 基因的 3'UTR,采用 PCR 技术对含有该多态性位点的 DNA 区域进行扩增,扩增片段总长度为 428 bp。胞嘧啶 C 变异成鸟嘌呤 G 后产生多态性,C 为主要等位基因,命名为 S1;G 为次要等位基因,命名为 S2。S1 等位基因的 PCR 扩增片段不能被限制酶 *Sst* I 识别和切割,酶切反应后仍是 428 bp 的完整片段。S2 等位基因的扩增片段上含有限制酶 *Sst* I 的识别序列(5'-GAGCT↓C-3')和切割位点,切割后产生 159 bp 和 269 bp 两个片段。电泳和显色后,S1S1 基因型的图谱上仅有 428 bp 一个片段;S1S2 基因型的图谱上有 159 bp、269 bp 和 428 bp 三个片段;S2S2 基因型的图谱上有 159 bp 和 269 bp 两个片段。APOC3 -482C>T 位点位于 APOC3 基因启动子区的 IRE 内,采用 PCR 技术对含有该多态性位点的 DNA 区域进行扩增,扩增片段总长度为 229 bp。胞嘧啶 C 变异成胸腺嘧啶 T 后产生多态性,C 为主要等位基因,T 为次要等位基因。C 等位基因构成限制酶 *Msp* I 的识别序列(5'-C↓CGG-3')和切割位点,T 等位基因所在的核苷酸短序列不能被限制酶 *Msp* I 识别和切割。被扩增的 DNA 片段中,除了 -482C>T 位点外,还有一个 *Msp* I 固有酶切位点。酶切后的电泳图谱上,CC 基因型含有 145 bp、69 bp 和 16 bp 三个片段;CT 基因型含有 161、145 bp、69 bp 和 16 bp 四个片段;TT 基因型含有 161 bp 和 69 bp 两个片段。16 bp 的片段太小,在电泳图谱上无法显示。*Sst* I 位点的限制性酶切分析:1 μL 10×NEB 缓冲液与 8 μL ddH₂O 充分混匀后,加入 1 μL PCR 扩增产物和 5 U *Sst* I 内切酶(NEB)。1 000 r/min 离

表 1 APOC3 Sst I 和 -482C>T 多态性位点的引物序列、PCR 反应体系及扩增程序

Polymorphic sites	Primer sequences	PCR reaction mixture	PCR amplification programs
Sst I	Forward: 5'-GGTGACCGATGGCTTCAGTTCCTGA-3' Reverse: 5'-CAGAAGGTGGATAGAGCGCTGCC-3'	DNA template 1 μL, each primer 1 μL, 2 × PCR TaqMix 12.5 μL, ddH ₂ O 9.5 μL.	95 ℃, 5 min; 35 cycles (95 ℃, 30 s; 58 ℃, 30 s; 72 ℃ for 40 s); 72 ℃ 5 min.
-482C>T	Forward: 5'-GGATTGAAACCCAGAGATGGAGGTG-3' Reverse: 5'-TCACACTGGAATTTCAGGCC-3'	DNA template 1 μL, each primer 1 μL, 2 × PCR TaqMix 12.5 μL, ddH ₂ O 9.5 μL.	95 ℃, 5 min; 32 cycles (95 ℃, 30 s; 55 ℃, 30 s; 72 ℃ for 30 s); 72 ℃ 5 min.

心 30 s,37 ℃ 水浴中酶切 12~16 h。15 g/L 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。-482C>T 位点的限制性酶切分析:1 μL 10 × NEB 缓冲液与 7 μL ddH₂O 充分混匀后,加入 2 μL PCR 扩增产物和 5 U *Msp* I 内切酶。1 000 r/min 离心 30 s,37 ℃ 水浴中酶切 12~16 h。30 g/L 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。

1.6 统计学方法

所有数据采用 $\bar{x} \pm s$ 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 各组之间基因型频率及等位基因频率的差异。采用 One-way ANOVA 检验比较 BMI 各组之间和 BMI 组内不同基因型之间计量资料的差异。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BMI 各组的生理生化指标

随着 BMI 升高,多项生理生化指标有明显差异(表 2)。BMI 越高的组,身高和 HDL-C 越低($P < 0.001$);体质量、腰围、臀围、腰臀比、TG、TC 和 LDL-C 越高($P < 0.001$)。收缩压、舒张压、心率和

表 2 BMI 各组的生理生化指标

Table 2 Physiological and biochemical indexes of the subjects in the BMI groups

Variables	Group 1 (n=180)	Group 2 (n=182)	Group 3 (n=181)	Group 4 (n=180)	F	P
Age (yr.)	16.86±0.57	16.93±0.58	16.83±0.61	16.82±0.61	1.257	0.288
Height (cm)	163.75±7.23	163.14±7.80	160.29±7.78	158.71±7.47	7.799	<0.001
Body mass (kg)	47.81±4.48	51.74±5.01	53.24±5.10	59.15±8.38	2.564	<0.001
BMI (kg/m ²)	17.80±0.75	19.39±0.32	20.67±0.42	23.40±2.04	3.690	<0.001
WC (cm)	64.61±3.48	67.60±3.33	70.50±3.47	76.48±6.48	9.420	<0.001
HC (cm)	85.59±2.97	88.63±2.95	89.76±2.84	93.79±4.86	7.948	<0.001
W/H ratio	0.75±0.03	0.76±0.03	0.78±0.03	0.81±0.04	9.614	<0.001
SBP (mmHg)	117.45±11.81	120.14±11.99	117.72±11.97	119.28±11.42	2.127	0.095
DBP (mmHg)	72.20±10.60	72.90±10.37	71.56±11.21	73.66±10.09	1.317	0.268
Heart rate (beats/min)	83.02±11.04	81.26±10.50	82.13±12.02	83.31±10.79	1.257	0.288
TG (mg/dL)	86.81±31.37	96.36±31.60	98.98±37.75	114.61±48.35	6.484	<0.001
TC (mg/dL)	134.89±20.35	138.92±20.81	136.18±21.52	145.49±24.05	8.505	<0.001
HDL-C (mg/dL)	57.44±10.57	55.36±11.61	53.85±9.90	51.29±9.98	5.845	<0.001
LDL-C (mg/dL)	60.09±16.67	64.29±17.70	62.53±18.60	71.28±20.76	2.157	<0.001
Glucose (mg/dL)	90.76±7.14	91.10±7.14	91.65±7.96	91.58±9.02	0.517	0.671

BMI: Body mass index; WC: Waist circumference; HC: Hip circumference; W/H ratio: Waist to hip ratio; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diagnostic blood pressure; TG: Triglycerides; TC: Total cholesterol; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol. 1 mmHg=0.133 kPa

血糖水平在各组间差异无统计学意义。

2.2 BMI 各组 APOC3 Sst I 和 -482C>T 多态性基因型及等位基因频率分布

各 BMI 组别的 APOC3 Sst I 位点基因型及等位基因频率分布见表 3 及图 1,基因型频率和等位基因频率分布在各组之间的差异无统计学意义。研究群体的基因型频率或等位基因频率分布符合

Hardy-Weinberg 定律($\chi^2=0.0945, P=0.759$)。

各 BMI 组别的 APOC3 -482N>T 位点,基因型及等位基因频率分布见表 3 及图 2,基因型频率和等位基因频率分布在各组之间的差异无统计学意义。研究群体的基因型频率或等位基因频率分布符合 Hardy-Weinberg 定律 ($\chi^2=2.099, P=0.147$)。

表 3 BMI 各组中 *APOC3* *Sst* I 和 -482C>T 多态性位点的基因型及等位基因频率分布
Table 3 Genotype and allele frequencies of the *APOC3* *Sst* I and -482C>T polymorphism in the BMI groups

Polymorphic sites	Genotype/allele	Group 1 (n=180)	Group 2 (n=182)	Group 3 (n=181)	Group 4 (n=180)	χ^2	P
<i>Sst</i> I	S1S1 [case (%)]	87 (48.3)	90 (49.5)	88 (48.6)	86 (47.8)	4.675	0.586
	S1S2 [case (%)]	83 (46.1)	68 (37.4)	72 (39.8)	80 (44.4)		
	S2S2 [case (%)]	10 (5.6)	24 (13.2)	21 (11.6)	14 (7.8)		
	S1	0.71	0.68	0.69	0.70		
	S2	0.29	0.32	0.31	0.30		
-482 C/T	CC [case (%)]	59 (32.8)	65 (35.7)	54 (29.8)	53 (29.4)	7.459	0.280
	CT [case (%)]	96 (53.3)	81 (44.5)	93 (51.4)	102 (56.7)		
	TT [case (%)]	25 (13.9)	36 (19.8)	34 (18.8)	25 (13.9)		
	C	0.59	0.58	0.56	0.58		
	T	0.41	0.42	0.44	0.42		

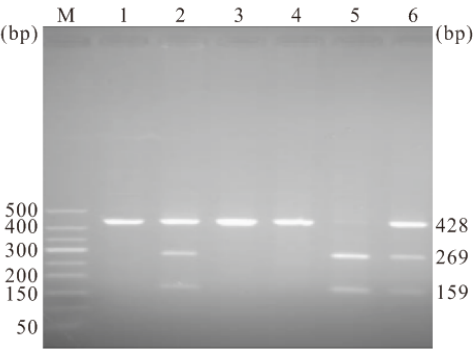


图 1 *APOC3* *Sst* I 位点酶切后的电泳图谱

Fig 1 Electrophoresis map of the DNA fragments containing the *Sst* I polymorphism site of *APOC3* after digestion

M: DNA marker; 1, 3 and 4: S1S1 genotype; 2 and 6: S1S2 genotype; 5: S2S2 genotype

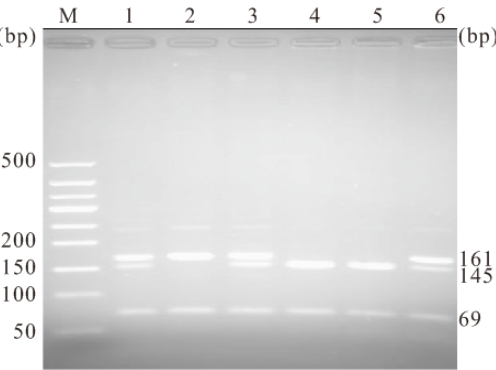


图 2 *APOC3* -482C>T 位点酶切后的电泳图谱

Fig 2 Electrophoresis map of the DNA fragments containing the -482C>T polymorphism site of *APOC3* after digestion by *Msp* I

M: DNA marker; 1, 3 and 6: CT genotype; 2: TT genotype; 4 and 5: CC genotype

2.3 BMI 各组中 *APOC3* *Sst* I 多态性不同基因型血脂水平的比较

如表 4 所示,在 1 组、2 组和 3 组中,所有血脂指标在不同基因型青少年之间差异无统计学意义。在第 4 组中,血浆 TG 水平在不同基因型之间差异

有统计学意义($P=0.022$);两两比较后发现,S1S2 基因型($P=0.032$)和 S2S2 基因型($P=0.024$)青少年的 TG 水平高于 S1S1 基因型青少年,S1S2 基因型青少年与 S2S2 基因型青少年之间差异无统计学意义。

2.4 BMI 各组中 *APOC3* -482C>T 多态性不同基因型血脂水平的比较

如表 5 所示,在所有组别中,不同基因型青少年的血脂指标差异均无统计学意义。

3 讨论

高脂血症是 AS 的主要危险因素,占人群归因危险度的 50% 以上^[16]。既往认为血脂异常对心血管的危害主要在成年时期,很少发生于儿童和青少年,但是近年来的研究结果显示一些在中老年时期危害心血管健康的因素,如血脂异常,在儿童和青少年中同样存在^[17]。AS 的主要临床表现多在成年以后出现,但血管内膜脂质条纹和 AS 病灶在儿童和青少年时期就已开始逐渐形成^[18]。在本次调查中,我们也发现随着 BMI 升高,多项生理生化指标有明显差异(表 2)。BMI 越高的组,身高和 HDL-C 越低($P<0.001$);体质量、腰围、臀围、腰臀比、TG、TC 和 LDL-C 越高($P<0.001$)。

*APOC*Ⅲ是 TRLs 的主要载脂蛋白成分,在 TG 代谢中具有重要的调节功能。Batal 等^[19]发现在代谢综合征和高脂血症患者中 *APOC*Ⅲ的血浆浓度显著升高。Ito 等^[20]在小鼠体内过表达 *APOC3* 基因后出现高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)和 AS。Maeda 等^[21]敲除小鼠 *APOC3* 基因后血浆 TG 水平显著降低。*APOC*Ⅲ升高 TG 的机制:①*APOC*Ⅲ抑制脂蛋白脂酶(LPL)^[22,23]和肝酯酶(HL)^[24]的活性,这两种酶在血浆 TG 的分解代谢中起主导作用;②*APOC*Ⅲ抑制 TRLs 残粒在肝

表 4 BMI 各组中 APOC3 Sst I 多态性不同基因型血脂水平的比较

Table 4 Plasma lipids of the subjects with different APOC3 Sst I genotypes in the BMI groups				
	TG (mg/dL)	TC (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)
Group 1 (n=180)				
S1S1 (n=87)	82.56±28.64	132.50±19.39	57.39±10.85	58.60±16.38
S1S2 (n=83)	91.21±33.96	137.45±21.31	57.70±10.64	61.50±16.90
S2S2 (n=10)	87.27±29.43	134.50±19.77	55.66±7.97	61.38±17.82
F	1.627	1.262	0.168	0.673
P	0.199	0.286	0.846	0.511
Group 2 (n=182)				
S1S1 (n=90)	95.17±32.31	140.91±20.60	55.10±11.51	66.78±15.54
S1S2 (n=68)	96.46±29.54	137.52±20.21	56.05±12.54	62.17±19.16
S2S2 (n=24)	100.54±35.37	135.44±23.27	54.38±9.37	60.95±20.35
F	0.272	0.902	0.227	1.819
P	0.762	0.408	0.797	0.165
Group 3 (n=181)				
S1S1 (n=88)	95.37±34.53	135.89±22.83	53.40±10.65	63.41±19.81
S1S2 (n=72)	100.32±36.55	135.58±19.65	53.91±9.58	61.60±16.89
S2S2 (n=21)	109.47±52.10	139.49±22.73	55.56±7.68	62.03±19.61
F	1.262	0.282	0.403	0.194
P	0.286	0.754	0.669	0.824
Group 4 (n=180)				
S1S1 (n=86)	104.29±34.76	143.07±22.62	50.92±10.65	71.29±20.21
S1S2 (n=80)	121.43±54.97	147.99±25.41	51.70±9.10	72.00±21.42
S2S2 (n=14)	139.07±65.47	146.09±24.76	51.24±11.12	67.03±21.29
F	3.918	0.981	0.125	0.339
P	0.022	0.042	0.882	0.713

TG; Triglycerides; TC; Total cholesterol; HDL-C; High density lipoprotein cholesterol; LDL-C; Low density lipoprotein cholesterol

表 5 BMI 各组中 APOC3 -482C>T 多态性不同基因型血脂水平的比较

Table 5 Plasma lipids of the subjects with different APOC3 -482C>T genotypes in the BMI groups				
	TG (mg/dL)	TC (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)
Group 1 (n=180)				
CC (n=59)	84.56±31.10	134.36±19.52	56.62±10.04	60.82±16.63
CT (n=96)	87.37±31.60	135.15±20.21	58.14±11.11	59.53±16.20
TT (n=25)	89.95±31.97	135.19±23.44	56.66±9.87	60.53±19.03
F	0.289	0.031	0.451	0.117
P	0.749	0.970	0.638	0.890
Group 2 (n=182)				
CC (n=65)	93.24±29.25	139.09±20.26	54.92±10.59	65.51±16.56
CT (n=81)	99.90±31.86	138.67±20.32	55.54±12.04	63.14±16.84
TT (n=36)	94.02±35.00	139.21±23.32	55.75±12.67	64.64±21.58
F	0.922	0.011	0.076	0.329
P	0.400	0.989	0.927	0.720
Group 3 (n=181)				
CC (n=54)	94.81±36.41	138.68±22.88	53.81±11.54	65.90±21.63
CT (n=93)	98.49±32.98	134.12±20.86	53.23±9.58	61.19±16.90
TT (n=34)	106.94±50.17	137.87±21.12	55.64±8.65	60.84±17.67
F	1.095	0.896	0.735	0.272
P	0.337	0.410	0.481	0.283
Group 4 (n=180)				
CC (n=53)	106.75±36.23	143.05±21.56	51.28±12.61	70.41±19.11
CT (n=102)	116.72±51.71	147.58±25.29	51.54±9.17	72.68±21.60
TT (n=25)	122.66±55.82	142.17±23.91	50.27±6.53	67.36±20.82
F	1.146	0.895	0.161	0.722
P	0.320	0.410	0.851	0.487

TG; Triglycerides; TC; Total cholesterol; HDL-C; High density lipoprotein cholesterol; LDL-C; Low density lipoprotein cholesterol

实质细胞中的代谢和清除,可能是干扰 TRLs 残粒上的载脂蛋白 E 与低密度脂蛋白受体的相互作用^[25];③体外研究发现,APOCⅢ可促进极低密度脂蛋白(VLDL)的组装和分泌^[26]。

APOC3 基因内部及周围存在多个遗传变异位点,这些变异位点可在一定程度上影响 APOC3 基因功能及对脂蛋白代谢的调节。多态性位点 *Sst* I 位于 APOC3 基因的 3'UTR,是研究得较为广泛的一个变异位点。该位点由 C 变异成 G 形成,C 为主要等位基因(S1),G 为次要等位基因(S2)。在本研究中,在第 1 组、第 2 组和第 3 组中,各基因型之间的血脂水平差异无统计学意义;在第 4 组中,S2 等位基因携带者(S1S2 基因型和 S2S2 基因型)的 TG 水平显著高于 S1S1 基因型青少年。在以往研究中,S2 等位基因携带者血浆 TG^[1-9]、TC^[5-10] 和 LDL-C^[7-10] 升高,HDL-C^[9,10] 降低。本研究中 S2 等位基因对 TC、LDL-C 和 HDL-C 没有影响,而对 TG 的升高作用仅在第 4 组中出现,在其它 3 个组别中差异无统计学意义,提示在本研究群体中,S2 等位基因对 TG 的升高作用与 BMI 有关,在 BMI 较高的青少年群体中,S2 等位基因是 HTG 的危险因素。

另一个研究较多的多态性位点是位于 APOC3 基因启动子区 IRE 内的 -482C>T 位点。一系列研究显示 T 等位基因与血浆 TG^[11-14] 升高有关。在本研究中,在各组中均没有发现 -482C>T 多态性与 TG 水平及其他血脂指标有显著的相关性,这可能跟本研究群体的年龄结构特点有关。

综上所述,在青少年群体中,APOC3 *Sst* I 多态性 S2 等位基因对血浆 TG 水平有升高作用,但这种升高作用仅在 BMI 较高的青少年中出现。降低体质量或可改善 APOC3 *Sst* I 多态性 S2 等位基因对血浆 TG 水平有增高作用。

参 考 文 献

- Chhabra S, Narang R, Krishnan LR, *et al.* Apolipoprotein C3 *Sst* I polymorphism and triglyceride levels in Asian Indians. *BMC Genet*,2002;3:9.
- Huang MC, Wang TN, Liu YL, *et al.* Effect of *Sst* I polymorphism of the apolipoprotein C Ⅲ gene and environmental factors on risks of hypertriglyceridemia in Taiwan aborigines. *Circ J*,2006;70(8):1030-1036.
- Shoulders CC, Harry PJ, Lagrost L, *et al.* Variation at the apo AI/C Ⅲ/AIV gene complex is associated with elevated plasma levels of apo C Ⅲ. *Atherosclerosis*,1991;87(2-3):239-247.
- Corella D, Guillén M, Sáiz C, *et al.* Associations of LPL and APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: interaction with tobacco smoking and the APOE locus. *J Lipid Res*,2002;43(3):416-427.
- Hong SH, Park WH, Lee CC, *et al.* Association between genetic variations of apo AI-C Ⅲ-AIV cluster gene and hypertriglyceridemic subjects. *Clin Chem*,1997;43(1):13-17.
- Smith CE, Tucker KL, Scott TM, *et al.* Apolipoprotein C3 polymorphisms, cognitive function and diabetes in Caribbean origin Hispanics. *PLoS One*,2009;4(5):e5465. doi: 10.1371/journal.pone.0005465. Epub 2009 May 8.
- Dallinga-Thie GM, Bu XD, van Linde-Sibenius Trip M, *et al.* Apolipoprotein A- I /C-Ⅲ/A-Ⅳ gene cluster in familial combined hyperlipidemia: effects on LDL-cholesterol and apolipoproteins B and C-Ⅲ. *J Lipid Res*,1996;37(1):136-147.
- Ruixing Y, Yiyang L, Meng L, *et al.* Interactions of the apolipoprotein C-Ⅲ 3238C > G polymorphism and alcohol consumption on serum triglyceride levels. *Lipids Health Dis*, 2010;9:86. doi: 10.1186/1476-511X-9-86.
- Abd El-Aziz TA, Mohamed RH, Hashem RM. Association of lipoprotein lipase and apolipoprotein C-Ⅲ genes polymorphism with acute myocardial infarction in diabetic patients. *Mol Cell Biochem*,2011;354(1-2):141-150.
- Russo GT, Meigs JB, Cupples LA, *et al.* Association of the *Sst*-I polymorphism at the APOC3 gene locus with variations in lipid levels, lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: the Framingham offspring study. *Atherosclerosis*,2001;158(1):173-181.
- Talmud PJ, Hawe E, Martin S, *et al.* Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides. *Hum Mol Genet*,2002;11(24):3039-3046.
- Bonnet E, Bernard J, Fauvel J, *et al.* Association of APOC3 polymorphisms with both dyslipidemia and lipodystrophy in HAART-receiving patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2008;24(2):169-171.
- Hegele RA, Connelly PW, Hanley AJ, *et al.* Common genomic variation in the APOC3 promoter associated with variation in plasma lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,1997;17(11):2753-2758.
- Waterworth DM, Talmud PJ, Bujac SR, *et al.* Contribution of apolipoprotein C-Ⅲ gene variants to determination of triglyceride levels and interaction with smoking in middle-aged men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2000;20(12):2663-2669.
- 袁瑾,崔世维,俞娟. ApoC-Ⅲ启动子 C-482T 和 T-455C 单核苷酸多态性与 2 型糖尿病的相关性研究. *分子诊断与治疗杂志*,2010;2(5):332-336.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*,2004;364(9438):937-952.

减轻病毒损害造成的早期免疫抑制状态,这可能是免疫球蛋白治疗组有更强更快免疫防御反应的原因。至于口服免疫球蛋白能否参与机体的辅助抗原提呈作用,进而促进 SIgA 生成,则值得进一步研究。

总之,对于轮状病毒肠炎患儿,口服免疫球蛋白能迅速控制症状,有助于清除轮状病毒,具有确切的临床疗效,并能显著缩短轮状病毒肠炎病程。同时其对患儿自身内源性 SIgA 的生成具有促进作用,是轮状病毒肠炎急性期较好的治疗方法。我们建议,在腹泻急性期的前 3 d 使用口服免疫球蛋白,是较为经济有效的治疗方法。

参 考 文 献

- Goveia MG, Nelson CB, Ciarlet M. RotaTeg: progress toward developing world access. *J Infect Dis*,2010;1(202) Suppl: S87-S92.
 - Mattei A, Angelone AM, Michetti M, *et al.* Epidemiological impact of RV gastroenteritis in the Abruzzo Region: SDO analysis. *Ann Ig*,2009;21(1):41-49.
 - Palumbo E, Malorgio C, Siani A, *et al.* Diarrhoea in children: aetiology and clinical aspects. *Infez Med*,2009;17(2):95-99.
 - Sarker SA, Casswall TH, Juneja LR, *et al.* Randomized, placebo-controlled, clinical trial of hyperimmunized chicken egg yolk immunoglobulin in children with rotavirus diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2001;32(1):19-25.
 - Sarker SA, Pant N, Juneja LR, *et al.* Successful treatment of rotavirus-induced diarrhoea in suckling mice with egg yolk immunoglobulin. *J Health Popul Nutr*,2007;25(4):465-468.
 - Sarker SA, Casswall TH, Mahalanabis D, *et al.* Successful treatment of rotavirus diarrhea in children with immunoglobulin from immunized bovine colostrum. *Pediatr Infect Dis J*,1998;17(12):1149-1154.
 - González AM, Azevedo MS, Jung K, *et al.* Innate immune responses to human rotavirus in the neonatal gnotobiotic piglet disease model. *Immunology*,2010;131(2): 242-256.
 - Corthésy B, Benureau Y, Perrier C, *et al.* Rotavirus anti-VP6 secretory immunoglobulin A contributes to protection via intracellular neutralization but not via immune exclusion. *J Virol*,2006;80(21):10692-10699.
 - Burns JW, Siadat-Pajouh M, Krishnaney AA, *et al.* Protective effect of rotavirus VP6-specific IgA monoclonal antibodies that lack neutralizing activity. *Science*,1996;272(5258):104-107.
 - Sarker SA, Pant N, Juneja LR, *et al.* Successful treatment of rotavirus-induced diarrhoea in suckling mice with egg yolk immunoglobulin. *J Health Popul Nutr*,2007;25(4):465-468.
 - Ruggeri FM, Johansen K, Basile G, *et al.* Antirotavirus immunoglobulin A neutralizes virus *in vitro* after transcytosis through epithelial cells and protects infant mice from diarrhea. *J Virol*,1998;72(4):2708-2714.
 - Hennewig U, Schulz A, Adams O, *et al.* Severe combined immunodeficiency signalized by eosinophilia and lymphopenia in rotavirus infected infants. *Klin Padiatr*,2007;219(6):343-347.
 - Sato A, Iizuka M, Nakagomi O, *et al.* Rotavirus double-stranded RNA induces apoptosis and diminishes wound repair in rat intestinal epithelial cells. *J Gastroenterol Hepatol*,2006;21(3):521-530.
- (2014-07-17 收稿,2014-11-05 修回)
编辑 汤 洁
-
- (上接第 70 页)
- Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, *et al.* Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*,2002;106(1):143-160.
 - 向 伟. 小儿血脂异常——基础与临床. 北京:人民卫生出版社,2001:319-388.
 - Batal R, Tremblay M, Barrett PH, *et al.* Plasma kinetics of apoC-III and apoE in normolipidemic and hypertriglyceridemic subjects. *J Lipid Res*,2000;41(5):706-718.
 - Ito Y, Azrolan N, O'Connell A, *et al.* Hypertriglyceridemia as a result of human apo C III gene expression in transgenic mice. *Science*,1990;249(4970):790-793.
 - Maeda N, Li H, Lee D, *et al.* Targeted disruption of the apolipoprotein C-III gene in mice results in hypotriglyceridemia and protection from postprandial hypertriglyceridemia. *J Biol Chem*,1994;269(38):23610-23616.
 - Jong MC, Rensen PC, Dahlmans VE, *et al.* Apolipoprotein C-III deficiency accelerates triglyceride hydrolysis by lipoprotein lipase in wild-type and apoE knockout mice. *J Lipid Res*,2001;42(10):1578-1585.
 - Wang CS, McConathy WJ, Kloer HU, *et al.* Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. Effect of apolipoprotein C-III. *J Clin Invest*,1985;75(2):384-390.
 - Kinnunen PK, Ehnolm C. Effect of serum and C-apoproteins from very low density lipoproteins on human postheparin plasma hepatic lipase. *FEBS Lett*,1976;65(3):354-357.
 - Marcoux C, Tremblay M, Fredenrich A, *et al.* Lipoprotein distribution of apolipoprotein C-III and its relationship to the presence in plasma of triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Metabolism*,2001;50(1):112-119.
 - Sundaram M, Zhong S, Bou Khalil M, *et al.* Expression of apolipoprotein C-III in McA-RH7777 cells enhances VLDL assembly and secretion under lipid-rich conditions. *J Lipid Res*,2010;51(1):150-161.
- (2014-05-26 收稿,2014-09-28 修回)
编辑 汤 洁