

中国汉族冠心病人群 *ABCG5/ABCG8* 基因 rs4299376 多态性及脂质水平分析

胡鸣颖^{1,2△}, 许丽敏^{3△}, 王春明², 刘艳红², 关艳丽², 徐耕^{1*}, 段世伟^{3*}

1. 浙江大学医学院附属第二医院心血管科, 杭州 310009

2. 鄞州人民医院心血管科, 宁波 315040

3. 宁波大学医学院浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211

[摘要] **目的** 探究中国人人群 *ABCG5/ABCG8* 基因 rs4299376 多态性与冠心病的相关性, 并对一些相关脂质和脂蛋白水平进行研究, 探究其与冠心病的关系。 **方法** 收集 290 例冠心病、198 例非冠心病及 331 例健康正常人的血样, 采用核酸自动提取仪提取基因组 DNA, MassARRAY 时间飞行质谱技术分析 rs4299376 基因型, 并测定所有研究对象血脂水平, 对比分析各组人群基因多态性及血脂水平差异。 **结果** 中国人人群 *ABCG5/ABCG8* 基因 rs4299376 多态性在冠心病组与非冠心病组以及健康对照组之间的分布差异无统计学意义。在总体和男性患者中, 脂质水平与冠心病没有相关性; 但在女性患者中, 冠心病患者三酰甘油(TG)及总胆固醇(TC)水平比非冠心病患者高, 差异有统计学意义(TG: 2.23 ± 1.05 vs 1.84 ± 1.03 , $P=0.01$; TC: 4.79 ± 1.17 vs 4.36 ± 1.03 , $P=0.01$)。根据年龄进行分层分析, ≥ 60 岁人群中, 冠心病患者高密度脂蛋白(HDL)水平比非冠心病患者低(1.09 ± 0.23 vs 1.16 ± 0.25 , $P=0.03$)。 **结论** 中国人人群 *ABCG5/ABCG8* 基因 rs4299376 多态性与冠心病可能关系不大; 女性冠心病患者较非冠心病患者具有更高的 TC 和 TG 水平, 60 岁及以上的冠心病患者较非冠心病患者具有更低的 HDL 水平。

[关键词] 冠心病; ATP 结合匣式转运子; *ABCG5*; *ABCG8*; 植物固醇; 脂类; rs4299376

[中图分类号] R 541.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)05-509-06

Polymorphism of *ABCG5/ABCG8* gene (rs4299376) and lipid levels in Han Chinese with coronary heart disease

HU Ming-ying^{1,2△}, XU Li-min^{3△}, WANG Chun-ming², LIU Yan-hong², GUAN Yan-li², XU Geng^{1*}, DUAN Shi-wei^{3*}

1. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University College of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China

2. Department of Cardiology, People's Hospital of Yinzhou, Ningbo 315040, Zhejiang, China

3. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology, Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315211, Zhejiang, China

[Abstract] **Objective** To explore the association between variant rs4299376 of *ABCG5/ABCG8* gene with the risk of coronary heart disease (CHD) in Han Chinese and the association of related lipid levels with CHD. **Methods** We collected blood samples from 290 CHD cases, 198 non-CHD controls and 331 healthy controls. The genomic DNA was acquired by the nucleic acid extraction automatic analyzer and the rs4299376 genotypes were analyzed by the Mass-ARRAY iPLEX^R platform. **Results** There were no significant differences in distribution of variant rs4299376 of *ABCG5/ABCG8* gene among Han Chinese with CHD, non-CHD controls and healthy controls. There was no association between lipid levels and CHD in either total or male groups. While in female group, the triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) were higher in CHD patients than in non-CHD controls (TG: 2.23 ± 1.05 vs 1.84 ± 1.03 , $P=0.01$; TC: 4.79 ± 1.17 vs 4.36 ± 1.03 , $P=0.01$). It was also found that, for those 60 years old and above, the CHD cases had a significantly lower high density lipoprotein (HDL) level compared with non-CHD group (1.09 ± 0.23 vs 1.16 ± 0.25 , $P=0.03$). **Conclusion** There is no noticeable association between *ABCG5/ABCG8* rs4299376 polymorphism and the risk of CHD in Han Chinese. Female CHD patients have higher levels of TG and TC.

[收稿日期] 2013-12-02 **[接受日期]** 2014-03-10

[基金项目] 国家自然科学基金(31100919, 30772155). Supported by National Natural Science Foundation of China(31100919, 30772155).

[作者简介] 胡鸣颖, 主治医师. E-mail: summergirl1008@163.com; 许丽敏, 硕士生. E-mail: weny880803@163.com

△共同第一作者(Co-first authors).

* 通信作者(Corresponding authors). Tel: 0571-87784749, E-mail: xugeng@21cn.com; Tel: 0574-87609950, E-mail: duanshiwei@nbu.edu.cn

and when over 60 year old, CHD patients have a lower HDL level than non-CHD controls.

[Key words] coronary disease; ATP-binding cassette transporters; ABCG5; ABCG8; phytosterol; lipids; rs4299376 [Acad J Sec Mil Med Univ,2014,35(5): 509-514]

冠心病又叫冠状动脉粥样硬化,是由于粥样斑块在动脉中沉积使动脉变窄或者堵塞引起的炎症性疾病。高三酰甘油(TG)、高低密度脂蛋白(LDL)、低高密度脂蛋白(HDL)等血脂和脂蛋白变化都能增加冠心病风险^[1-3]。三磷酸腺苷结合盒(ATP binding cassette,ABC)转运体家族参与离子、氨基酸、磷脂、胆固醇、肽类以及底物药物的跨膜转运^[4]。其亚家族中,ABCG5 和 ABCG8 能抑制肠道膳食中的脂类吸收,并促进胆固醇通过胆汁排泄^[4-5]。其作为跨膜转运蛋白,参与固醇逆向转运,在减少肠道吸收和促进肝脏排泄固醇,控制血浆固醇水平以及维持机体固醇平衡中发挥重要作用^[6]。

ABCG5 和 ABCG8 基因部分位点突变能导致罕见的脂质代谢异常的常染色体缺陷隐性遗传疾病——谷固醇血症,该病能增加小肠上皮细胞对植物固醇及其他固醇的吸收能力,而在胆汁中浓聚^[7],最后导致血浆中植物固醇和胆固醇含量增高,加速动脉粥样硬化^[4,8]。目前研究较多的 ABCG5/ABCG8 突变中,已发现 D19H 和 T400K 的突变都能够增加患谷固醇血症和冠心病的风险^[5,9],而 Y54C 多态性则与缺血性卒中相关,其 54-YY 纯合子可能是年轻男性缺血性卒中的保护因子,并能影响血浆植物固醇和胆固醇水平^[10]。

一项大规模的“基因中心分析”发现了一些与冠心病相关的突变位点,其中包括位于 ABCG5/ABCG8 的 rs4299376,该突变在欧洲人群中能增加冠心病的风险,但在南亚人群中,还没发现其与冠心病的相关性^[11]。根据国际人类基因组单体型图计划(The International HapMap Project)的报道,该位点在欧洲人群中基因型分布较均衡(TT=48.7%,GT=45.1%,GG=6.2%),而在中国汉族人群中却比较集中(TT=97.7%,GT=2.3%,GG=0%),存在较大的种族和地区差异性。因此本研究选择该位点作为研究对象,探究其在中国人群中是否与冠心病存在相关性,并对脂质及脂蛋白水平与冠心病的关系进行分析。

1 材料和方法

1.1 一般资料 研究对象共 819 例,分为 3 组:冠

心病患者组 290 例,男性 210 例,女性 80 例,平均(62.07±9.50)岁;非冠心病对照组 198 例,男性 101 例,女性 97 例,平均(58.66±9.31)岁;正常健康对照组 331 例,男性 86 例,女性 245 例,平均(63.41±9.21)岁。冠心病患者组和非冠心病对照组均为 2008 年 5 月到 2011 年 11 月在浙江省宁波市鄞州人民医院心血管科的住院患者,其中冠心病患者诊断标准为经标准冠脉造影^[12]结果显示其至少 1 支主要冠状动脉≥50%狭窄^[13]或有冠脉旁路移植手术或支架历史;非冠心病对照组为有冠心病类似症状来院检查的患者,但经标准冠脉造影^[12]结果显示其主要冠状动脉<50%狭窄,并没有其他动脉血管疾病。331 例正常对照者为同期该院健康体检者,体检结果均没有冠心病且没有冠心病类似症状,故不是潜在的风险人群。所有研究对象均排除肝肾功能不全、先天性心脏病、肿瘤等严重疾病。本研究经宁波市医学伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 患者生化指标的测定 TG、总胆固醇(TC)、HDL 和 LDL 采用酶终点滴定法检测。载脂蛋白(apo) A、apoB 和 apoE 水平采用透射比浊法测定。而 ELISA 方法和溴甲酚绿法分别用来测定脂蛋白 Lp(a)和白蛋白(ALB)的浓度。丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)的测定根据国际临床化学和实验室医学联盟(International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC)提供的标准测定方法来检测。

1.3 基因组 DNA 提取 每例研究对象均采集 2 mL 静脉血,用 3.2% 柠檬酸钠溶液抗凝,并于 4℃ 存放 1 d,随后置于-80℃ 保存至提取时解冻。实验使用厦门至善生物科技有限公司提供的 Lab-Aid 820 核酸自动提取仪以及全血基因组 DNA 试剂盒,从 500 μL 全血标本中提取基因组 DNA,严格按说明书操作。经过样品裂解、目标核酸与磁珠特异性结合、核酸-磁珠复合物洗涤、目标核酸洗脱等步骤,最后得到 DNA。随后用核酸浓度测定仪(Nanodrop 1000, Wilmington, USA)测定 DNA 浓度。

1.4 基因多态性分析 采用美国 Sequenom 公司

MassARRAY 时间飞行质谱技术^[14]进行单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)的基因分型。该实验通过 PCR 扩增、虾碱性磷酸酶(shrimp alkaline phosphatase, SAP)处理、延伸引物单碱基延伸、树脂除盐纯化、芯片点样、质谱检测等实验步骤,并用 Typer4.0 软件分析实验数据,最终得到基因分型结果。PCR 扩增反应引物序列:上游引物为 5'-ACG TTG GAT GCC TTA TTC AAT CCT CAC TGC-3',下游引物为 5'-ACG TTG GAT GTA ACT GCC CTG AGC CTC ATC-3'。反应条件是 94℃ 预变性 30 s,94℃ 变性 20 s,56℃ 退火 30 s,72℃ 延伸 1 min,共 45 个循环,72℃ 延伸 3 min。单碱基延伸反应引物序列:5'-CTG TAA AAC AAG GAT TCT GA-3'。反应条件:94℃ 预变性 30 s,40 个循环扩增(94℃ 变性 5 s,52℃ 退火 5 s,80℃ 延伸 5 s,其中每次扩增包括退火和延伸 5 个循环),72℃ 延伸 3 min。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的数据经对数转换达到近似正态分布后进行分析(为使结果简明仍以转换前数据表示)。计量资料的差异性测定采用 *t* 检验。Hardy-Weinberg 平衡(HWE)检验采用 Arlequin 软件(版本 3.5)^[15]。基因多态性与冠心病的关系采用 CLUMP16 软件经

10 000 次蒙特卡罗模拟来检测^[16]。比值比(OR)及 95% 可信限区间(CI) 用网页工具计算(<http://faculty.vassar.edu/lowry/odds2x2.html>)。检验水准(α) 为 0.05。

2 结果

2.1 临床基线资料及 HWE 平衡分析 由于健康对照组没有对应的临床资料,本研究就将冠心病组和非冠心病组进行比较,主要从性别、年龄以及 TG、TC、HDL、LDL 等指标进行对比分析。TG、TC、HDL、LD 在冠心病组和非冠心病组间差异无统计学意义,但两组性别和年龄差异有统计学意义($P < 0.01$,表 1)。因此,进一步分别从性别(男性或女性)及年龄(< 60 岁或 ≥ 60 岁)角度进行分层分析。经计算,HWE 平衡($P = 1.00$),表明本研究人群 ABCG5/ABCG8 的 rs4299376 基因型分布已达到遗传平衡,具有群体代表性。

2.2 性别分层分析结果 结果(表 1)表明,各脂质水平与冠心病在男性中没有相关性;但在女性组中,冠心病患者的 TG 和 TC 水平(mmol/L)比非冠心病患者高,差异有统计学意义(TG: 2.23 ± 1.05 vs 1.84 ± 1.03 , $P = 0.01$; TC: 4.79 ± 1.17 vs 4.36 ± 1.03 , $P = 0.01$)。

表 1 冠心病组与对照组的临床特征(性别分层)

Tab 1 Gender differences in clinical data of subjects in CHD and non-CHD control groups

Index				Male			Female		
	CHD	Non-CHD	<i>P</i>	CHD	Non-CHD	<i>P</i>	CHD	Non-CHD	<i>P</i>
				(<i>n</i> = 210 ^b)	(<i>n</i> = 101 ^b)		(<i>n</i> = 80 ^b)	(<i>n</i> = 97 ^b)	
Age(year)	62.07 ± 9.50	58.66 ± 9.31	<0.01	61.09 ± 9.74	56.36 ± 10.65	<0.01	64.68 ± 8.33	61.05 ± 1.84	<0.01
TG _{C_B} /(mmol · L ⁻¹)	1.96 ± 1.03	1.93 ± 1.09	0.61 ^a	1.86 ± 1.00	2.03 ± 1.14	0.19	2.23 ± 1.05	1.84 ± 1.03	0.01 ^a
TC _{C_B} /(mmol · L ⁻¹)	4.40 ± 1.08	4.29 ± 0.97	0.29 ^a	4.25 ± 1.00	4.23 ± 0.91	0.92 ^a	4.79 ± 1.17	4.36 ± 1.03	0.01
HDL _{C_B} /(mmol · L ⁻¹)	1.09 ± 0.24	1.13 ± 0.25	0.06 ^a	1.06 ± 0.21	1.07 ± 0.23	0.6 ^a	1.16 ± 0.28	1.19 ± 0.25	0.56
LDL _{C_B} /(mmol · L ⁻¹)	2.21 ± 1.13	2.09 ± 1.00	0.33 ^a	2.15 ± 1.08	2.07 ± 1.01	0.50	2.34 ± 1.25	2.10 ± 0.99	0.16

^aThe value was corrected via a logarithmic transformation; ^bThere is significant difference in age distribution between CHD and non-CHD groups. CHD: Coronary heart disease; TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein

2.3 年龄分层分析结果 将年龄进行分组后,分别对同一年龄段冠心病患者与非冠心病患者以及同一组中不同年龄段进行比较。结果显示:在 ≥ 60 岁的分组中,冠心病患者 HDL 水平比非冠心病患者低

(1.09 ± 0.23 vs 1.16 ± 0.25 , $P = 0.03$;表 2);同是冠心病组中,年龄并没有对脂质水平产生影响。

2.4 rs4299376 基因型及等位基因的分布 ABCG5/ABCG8 的 rs4299376 多态性在冠心病组与非

冠心病组以及健康对照组之间的分布情况见表3。两组均未发现GG纯合子,GT杂合子的数量也非常少(冠心病组1例,非冠心病组1例,健康对照组3例),故将GG和GT合并。在冠心病组,rs4299376-

G等位基因的频率为0.2%,非冠心病组是0.3%,健康对照组是0.5%,差异无统计学意义。男女分组之后进行比较,发现基因型的分布在男女之中差异均无统计学意义(表4)。

表2 冠心病组与对照组的临床特征(年龄分层)

Tab 2 Age differences in clinical data of subjects in CHD and non-CHD control groups

Index	<60 years old			≥60 years old		
	CHD(N=106)	Non-CHD (N=93)	P	CHD(N=183)	Non-CHD (N=105)	P
Sex(male/female)n/n	80/26	57/36		124/59	44/61	
Age(year), $\bar{x}\pm s$	52.19±6.54	50.81±6.56		67.79±5.33	65.62±4.69	
TG $c_B/(mmol \cdot L^{-1}), \bar{x}\pm s$	2.08±1.01	2.08±1.18	1.00	1.90±1.03	1.80±0.98	0.45
TC $c_B/(mmol \cdot L^{-1}), \bar{x}\pm s$	4.55±1.27	4.29±0.96	0.11	4.31±0.94	4.30±0.99	0.91
HDL $c_B/(mmol \cdot L^{-1}), \bar{x}\pm s$	1.07±0.24	1.09±0.23	0.58	1.09±0.23	1.16±0.25	0.03 ^a
LDL $c_B/(mmol \cdot L^{-1}), \bar{x}\pm s$	2.35±1.39	2.06±1.04	0.09	2.12±0.95	2.11±0.96	0.93

^aThe value was corrected via a logarithmic transformation. CHD: Coronary heart disease; TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein

表3 冠心病组与对照组 ABCG5/ABCG8 基因 rs4299376 多态性的分布

Tab 3 Genotype and allele analysis of SNP rs4299376 in ABCG5/ABCG8 gene in CHD and non-CHD control groups

Group	Genotype n(%)		χ^2	P (df=2)	HWE	Allele frequency n(%)		χ^2	P (df=1)	OR(95%CI)
	TT	GT+GG				T	G			
CHD(N=290)	289 (99.7)	(1+0) (0.3)			1.00	579 (99.8)	1 (0.2)			
Non-CHD(N=198)	197 (99.5)	(1+0) (0.5)	0.07	1.00	1.00	395 (99.7)	1 (0.3)	0.07	1.00	0.68 (0.04-10.94)
Healthy control(N=331)	328 (99.1)	(3+0) (0.9)	0.76	0.63	1.00	659 (99.5)	3 (0.5)	0.76	0.62	0.38 (0.04-3.66)

SNP: single-nucleotide polymorphism; CHD: Coronary heart disease

表4 冠心病组与对照组 ABCG5/ABCG8 基因 rs4299376 多态性的分布(性别分层)

Tab 4 Gender differences in genotype and allele analysis of SNP rs4299376 in ABCG5/ABCG8 gene in CHD and non-CHD control groups

Male	Genotype n(%)		χ^2	P (df=2)	HWE	Allele frequency n(%)		χ^2	P (df=1)	OR(95%CI)
	TT	GT+GG				T	G			
CHD(N=210)	209 (99.5)	(1+0) (0.5)			1.00	419 (99.8)	1 (0.2)			
Non-CHD(N=101)	100 (99.0)	(1+0) (1.0)	0.28	0.55	1.00	201 (99.5)	1 (0.5)	0.28	0.54	0.48 (0.03-7.71)
Healthy control(N=86)	85 (98.8)	(1+0) (1.2)	0.43	0.50	1.00	171 (99.4)	1 (0.6)	0.43	0.50	0.41 (0.03-6.56)
Female	Genotype n(%)		χ^2	P (df=2)	HWE	Allele frequency n(%)		χ^2	P (df=1)	OR(95%CI)
	TT	GT+GG				T	G			
CHD(N=80)	80 (100.0)	(0+0) (0.0)			1.00	160 (100.0)	0 (0.0)			
Non-CHD(N=97)	97 (100.0)	(0+0) (0.0)	0.00	1.00	1.00	194 (100.0)	0 (0.0)	0.00	1.00	n. a.
Healthy control(N=245)	243 (99.2)	(2+0) (0.8)	0.66	1.00	1.00	488 (99.6)	2 (0.4)	0.66	1.00	n. a.

SNP: single-nucleotide polymorphism; CHD: Coronary heart disease. n. a. : Not analysed

3 讨论

机体主要通过两条途径维持胆固醇代谢:第一条是减少肠道吸收;第二条是通过逆向转运将外周组织中多余的胆固醇运输到肝脏并排泄到胆汁中,

在肝脏中多余的胆固醇直接或转化为胆汁酸间接排到胆汁中。ABCG5 和 ABCG8 在阻止小肠吸收和促进肝脏排泄固醇中发挥重要作用,在小肠和肝脏中高表达^[7]。人类的 ABCG5 和 ABCG8 基因位于染色体 2p21,均含有 13 个外显子和 12 个内含子,这

两个基因反向端对端排列,两者的启动子只相距 374 bp^[17]。ABCG5 编码 sterolin-1 蛋白(含有 651 个氨基酸),ABCG8 编码 sterolin-2 蛋白(含有 673 个氨基酸)^[18-19]。ABCG5 和 ABCG8 都是半转运体,仅包含 1 个核苷酸结合区和 1 个螺旋跨膜区域,通常需要形成串联的异二聚体结构才能调节血脂平衡^[20]。Yu 等^[21-23]通过对小鼠的基因插入及敲除等实验研究 ABCG5 及 ABCG8 与血浆、肝脏、胆汁中胆固醇量变化的关系,结果表明:ABCG5 和 ABCG8 参与了饮食胆固醇吸收以及胆固醇排入胆汁过程,其表达增加后能够引起小肠胆固醇吸收减少、肝脏胆固醇分泌增多、中性固醇排泄选择性增多以及胆固醇合成代偿性增加等。

ABCG5 和 ABCG8 两者之一发生突变均可能导致谷固醇血症,使小肠上皮细胞对植物固醇及其他固醇吸收增加,导致血浆胆固醇和植物胆固醇水平增高,引起动脉硬化和冠心病^[7-8, 19]。血浆植物固醇浓度提高可能是心血管疾病的风险因素^[9]。ABCG8 的突变比 ABCG5 更常见^[17]。一项为期 8 年的随访研究在 131 名男性和 154 名女性中观察了 ABCG5 和 ABCG8 基因突变与谷固醇血症之间的关系。结果发现在女性中,Y54C 影响 TC 和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),而男性携带 T400 纯合子能降低 TC 和 LDL-C^[8]。为了研究胆固醇和饱和脂肪酸的摄取情况对 ABCG5/ABCG8 基因突变与脂质关系的影响,一项研究征集了 1 227 名 6~8 岁的健康儿童(男性 621 名,女性 606 名),结果发现,Q604E 和 A640V 分别在低饱和脂肪酸摄取组和低胆固醇摄取组与 TC、LDL、apoB 相关^[24]。在众多 ABCG5/ABCG8 基因突变中,D19H 和 T400K 多态性是目前研究最多的。携带 D19H 的 H 等位基因或 T400K 的 K 等位基因的患者,其油菜甾醇及植物甾醇转化为胆固醇的比率降低,导致血浆植物甾醇浓度比正常人高 50~100 倍^[5]。此外,研究表明,D19H 与心血管疾病(CVD)无关($P=0.2$),但是与 CHD 有关($RR=1.42$, 95% CI 为 1.04~1.95, $P=0.03$),而 T400K 多态性与 CVD 都无关^[9]。但是在家族性胆固醇血症患者中,这 2 个基因的突变都能够增加 CVD 的风险($RR=1.57$, 95% CI 为 1.13~2.18, $P=0.01$)和 CHD($RR=1.72$, 95% CI 为 1.23~2.41, $P=0.002$)。德国的团队开展了一

项大型的 GWAS 研究,并进行 2 个重复研究,发现 ABCG8 上与增加植物固醇水平相关的 SNP rs4245791 也增加 CHD 的风险($OR=1.10$, 95% CI=1.06~1.14, $P<0.001$)^[25]。

本研究发现冠心病组女性 TG、TC 水平均比非冠心病组高($P=0.01$),而男性中并没有相关性,揭示有性别差异。而在年龄分层的分析中, ≥ 60 岁的非冠心病组 HDL 水平比冠心病组高($P=0.03$)。目前已知,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)与动脉硬化和冠心病的发生、发展负相关,HDL-C 每增加 0.40 mmol/L,冠心病的危险性降低 2%~3%^[26]。

根据本研究的基因型检测结果,位点 rs4299376 的基因型中 TT 纯合子较多(TT 频率为 99.1%~99.7%, GT 频率为 0.3%~0.9%),冠心病组和非冠心病组及健康对照组差异均无统计学意义。结合 HapMap 的报道,该位点在欧洲人群中基因型分布较均衡,而在中国汉族人群中却比较集中,存在较大的种族和地区差异性,本研究的基因型分布大致符合中国汉族人群的分布规律,但东部地区的突变更少。

本研究结果表明 ABCG5/ABCG8 基因 rs4299376 多态性与冠心病无关,冠心病组女性比非冠心病组女性具有更高的 TC 和 TG 水平,60 岁及以上的冠心病患者比非冠心病患者 HDL 水平低,为后续研究提供了参考依据。总的来说,本研究仍存在一定的不足,如病例组和对照组的性别、年龄等配对还不够合理,健康对照的一些临床资料也没有能够收集齐全,研究位点较单一,没能做其他相关位点的研究等。另外,由于地区以及实验室条件的限制,样本量过少,希望能在后续研究中加以改进。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Hokanson J E, Austin M A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies[J]. J Cardiovasc Risk, 1996, 3: 213-219.
- [2] Maász A, Kisfali P, Horvatovich K, Mohás M, Markó L, Csöngéi V, et al. Apolipoprotein A5 T-1131C variant confers risk for metabolic syndrome[J]. Pathol Oncol

- Res, 2007, 13: 243-247.
- [3] Zhang Z, Tao L, Chen Z, Zhou D, Kan M, Zhang D, et al. Association of genetic loci with blood lipids in the Chinese population[J]. *PLoS One*, 2011, 6: e27305.
- [4] 刘相, 刘晓东. ABC家族转运体与糖尿病[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2009, 12: 1428-1435.
- [5] Chan Y M, Varady K A, Lin Y, Trautwein E, Mensink R P, Plat J, et al. Plasma concentrations of plant sterols: physiology and relationship with coronary heart disease[J]. *Nutr Rev*, 2006, 64: 385-402.
- [6] 韦侃侃, 胡滨山, 张莉蓉. ABCG8 T400K 基因多态性与高脂血症的关系[J]. *河南预防医学杂志*, 2009, 4: 246-247.
- [7] 沈振斌, 秦新裕, 童赛雄. ABCG5 和 ABCG8 在肝细胞胆固醇转运中的作用[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2005, 10: 695-697.
- [8] Hubáček J A, Berge K E, Stefková J, Pitha J, Skodová Z, Lánská V, et al. Polymorphisms in ABCG5 and ABCG8 transporters and plasma cholesterol levels [J]. *Physiol Res*, 2004, 53: 395-401.
- [9] Koeijvoets K C, van der Net J B, Dallinga-Thie G M, Steyerberg E W, Mensink R P, Kastelein J J, et al. ABCG8 gene polymorphisms, plasma cholesterol concentrations, and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204: 453-458.
- [10] Szilvási A, Andrikovics H, Pongrácz E, Kalina A, Komlósi Z, Klein I, et al. Frequencies of four ATP-binding cassette transporter G8 polymorphisms in patients with ischemic vascular diseases [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2010, 14: 667-672.
- [11] Saini R. Coenzyme Q₁₀: the essential nutrient [J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2011, 3: 466-467.
- [12] Higgs Z C, Macafee D A, Braithwaite B D, Maxwell-Armstrong C A. The Seldinger technique: 50 years on [J]. *Lancet*, 2005, 366: 1407-1409.
- [13] Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature [J]. *Circulation*, 1979, 59: 607-609.
- [14] Gabriel S, Ziaugra L, Tabbaa D. SNP genotyping using the Sequenom MassARRAY iPLEX platform [M]. *Current Protocols Human Genetics*, 2009. <http://www.currentprotocols.com/WileyCDA/CPU-nit/refId-hgo2>.
- [15] Excoffier L, Lischer H E. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows [J]. *Mol Ecol Resour*, 2010, 10: 564-567.
- [16] Sham P C, Curtis D. Monte Carlo tests for associations between disease and alleles at highly polymorphic loci [J]. *Ann Hum Genet*, 1995, 59(Pt 1): 97-105.
- [17] Lu K, Lee M H, Hazard S, Brooks-Wilson A, Hidaka H, Kojima H, et al. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively [J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 69: 278-390.
- [18] Berge K E, Tian H, Graf G A, Yu L, Grishin N V, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters [J]. *Science*, 2000, 290: 1771-1775.
- [19] 王勇, 韩天权, 张圣道. ABCG5 和 ABCG8 与胆固醇代谢关系的研究进展 [J]. *国际外科学杂志*, 2006, 2: 125-128.
- [20] Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily [J]. *J Lipid Res*, 2001, 42: 1007-1017.
- [21] Yu L, Gupta S, Xu F, Liverman A D, Moschetta A, Mangelsdorf D J, et al. Expression of ABCG5 and ABCG8 is required for regulation of biliary cholesterol secretion [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 8742-8747.
- [22] Yu L, Hammer R E, Li-Hawkins J, Von Bergmann K, Lutjohann D, Cohen J C, et al. Disruption of ABCG5 and ABCG8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 16237-16242.
- [23] Yu L, Li-Hawkins J, Hammer R E, Berge K E, Horton J D, Cohen J C, et al. Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110: 671-680.
- [24] Viturro E, de Oya M, Lasunción M A, Gorgojo L, Moreno J M, Benavente M, et al. Cholesterol and saturated fat intake determine the effect of polymorphisms at ABCG5/ABCG8 genes on lipid levels in children [J]. *Genet Med*, 2006, 8: 594-599.
- [25] Teupser D, Baber R, Ceglarek U, Scholz M, Illig T, Gieger C, et al. Genetic regulation of serum phytosterol levels and risk of coronary artery disease [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3: 331-339.
- [26] 庞文艳, 袁如玉, 叶岚. 高密度脂蛋白胆固醇与冠心病及其危险因素的回溯性分析 [J]. *天津医科大学学报*, 2009, 24: 259-262.