

- vascular events[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2012, 50 (3):221-225.
- [10] Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke [J]. J Neurol Sci, 2009, 277(1/2):103-108.
- [11] Chen PC, Sung FC, Chien KL, et al. Red blood cell distribution width and risk of cardiovascular events and mortality in a community cohort in Taiwan[J]. Am J Epidemiol, 2010, 171(2):214-220.
- [12] Tanindi A, Topal FE, Topal F, et al. Red cell distribution width in patients with prehypertension and hypertension [J]. Blood Press, 2012, 21(3):177-181.
- [13] Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension[J]. Exp Clin Cardiol, 2010, 15 (3):37-40.
- [14] Ye Z, Smith C, Kullo IJ. Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease [J]. Am J Cardiol, 2011, 107 (8): 1241-1245.
- [15] Malandrino N, Wu WC, Taveira TH, et al. Association
- between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes[J]. Diabetologia, 2012, 55(1):226-235.
- [16] Sultana GS, Haque SA, Sultana T, et al. Role of red cell distribution width (RDW) in the detection of Iron deficiency anaemia in pregnancy within the first 20 weeks of gestation[J]. Bangladesh Med Res Counc Bull, 2011, 37 (3):102-105.
- [17] Wang F, Pan W, Pan S, et al. Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients[J]. Ann Med, 2011, 43(1):40-46.
- [18] Hunziker S, Stevens J, Howell MD. Red cell distribution width and mortality in newly hospitalized patients [J]. Am J Med, 2012, 125(3):283-291.
- [19] Zalawadiya SK, Veeranna V, Panaich SS, et al. Gender and ethnic differences in red cell distribution width and its association with mortality among low risk healthy United state adults[J]. Am J Cardiol, 2012, 109(11):1664-1670.

(收稿日期:2012-09-18 修回日期:2013-02-22)

Lp-PLA2 基因多态性与冠心病关联研究

马莎¹综述,王玉璟^{2△}审校

(1. 长江大学临床医学院,湖北荆州 434000;2. 长江大学附属第一人民医院心内科,湖北荆州 434000)

关键词:脂蛋白类;磷脂酶 A2;基因多态性;冠心病

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.14.036

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)14-1657-03

冠心病是一种严重威胁着人类健康的常见心血管疾病,至今病因尚未完全清楚,但认为与高血压、高血脂症、糖尿病、内分泌功能低下等因素有关。近年来,国内外的研究结果均证实了遗传因素在心血管疾病中的重要作用,脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein related phospholipase A2, Lp-PLA2)基因多态性对冠心病的影响受到了人们的重视。Lp-PLA2 基因位于染色体 6q12-21.2,与冠心病可能有关的多态性有 3 种:R92H、V279F、A379V。近年来,基因-环境协同致病也受到了学者重视,国外已发现 Lp-PLA2 基因多态性与冠心病传统危险因素(高血压、血脂异常、高胆固醇血症)协同增加了患冠心病的风险,因此,心血管疾病相关基因的定位和识别成为研究的热点, Lp-PLA2 基因已被列入冠心病研究的备选基因,本文就 Lp-PLA2 基因多态性与冠心病的关联进行综述。

1 Lp-PLA2 生物学特性

1.1 Lp-PLA2 分子结构 Lp-PLA2 属于磷脂酶超家族中的一员,因能催化血小板活化因子的 sn-2 位乙酰基水解,也称为血小板活化因子乙酰水解酶(PAF-AH)。Lp-PLA2 为 441 个氨基酸残基组成的一种丝氨酸酯酶,相对分子质量为 45 000,其活性成分是丝氨酸、组氨酸和天冬氨酸,为非 Ca²⁺ 依赖性活性磷脂酶。Lp-PLA2 的编码基因位于 6p21.2-p12,至少跨越 45 kb 的脱氧核糖核酸,含有 12 个外显子。人血浆中 70% 的 Lp-PLA2 与低密度脂蛋白(LDL)结合,25% 与高密度脂蛋白(HDL)结合,其余与极低密度脂蛋白(VLDL)结合。Lp-PLA2

与 LDL、HDL 结合时在抗氧化和抗炎中起重要作用。

1.2 Lp-PLA2 的影响因素 近几年的多个流行病学和临床前瞻性研究发现,冠心病患者 Lp-PLA2 水平或活性显著升高,并独立于其他危险因素,是冠心病一种新的独立危险因素。但是国外多是集中对白种人研究,对黄种人的研究则少有报道。Birilakis 等^[1]进行民族差异及性别等对该酶影响研究发现,男性 Lp-PLA2 水平显著高于女性($P=0.001$)。通过对多个种族的比较研究发现, Lp-PLA2 在白种人最高,西班牙人居中,而黑人最低。

1.3 Lp-PLA2 生物学功能 人血循环中的 Lp-PLA2 水平较低,主要是由成熟的巨噬细胞和淋巴细胞合成和分泌,并受炎症介质调控。血小板活化因子是至今为止所知的最强的血小板活化剂,可以促进炎症介质的释放、血栓形成和炎症反应等作用。Lp-PLA2 的早期研究主要是抗氧化应激和防止心肌损伤方面。有研究发现, Lp-PLA2 作用主要表现为促进动脉粥样硬化方面。Lp-PLA2 可以将氧化型 LDL(Ox-LDL)催化成氧化性游离脂肪酸(Ox-FA)和溶血磷脂酰胆碱(LysoPC),这两种物质均具有生活活性,促进炎症反应和细胞凋亡,加速动脉粥样硬化的进程。有研究发现动脉粥样硬化是一种脂质代谢紊乱性疾病^[2]。25 个流行病学研究揭示, Lp-PLA2 是一种高度血管特异性标志物,直接与血小板不稳定性有关^[3]。炎症在冠心病发展中起重要作用^[4]。Ferguson 等^[5]研究证明, Lp-PLA2 与炎症和动脉粥样硬化有关。Dohi 等^[6]证明降低循环

系统 Lp-PLA2 水平与急性冠状动脉综合征斑块进展有关。Hu 等^[7]研究证明 Lp-PLA2 特定的抑制子 darapladib 在 LDL 受体缺陷的小鼠中可以降低炎症反应和粥样硬化斑块的形成。Vittos 等^[8]研究证明 Lp-PLA2 是血管炎症的显著标志物,与心血管事件明显相关。它可能是一个重要的治疗目标,在疾病预防、危险分层和个体化用药方面可能会起到重要作用。Ferguson 等^[5]研究发现 Lp-PLA2 与动脉粥样硬化密切相关,运用循环系统的 Lp-PLA2 可以作为血管系统 Lp-PLA2 活性的标志物。Grallert 等^[9]发现 Lp-PLA2 数量与活性与基因编码的 Lp-PLA2 蛋白相关,Lp-PLA2 活性与 LDL 基因突变体相关。Lp-PLA2 是心血管疾病希望治疗目的的评价指标^[10]。

2 Lp-PLA2 基因多态性与冠心病的关系

2.1 R92H、V279F、A379V 简介

R92H 是 Lp-PLA2 基因的第 4 外显子 rs1805017 位置上编码的精氨酸(Arg)变成了组氨酸(His),由于编码的氨基酸不同而形成了 2 个等位基因:92R(野生型)、92H(变异型)。V279F 是 Lp-PLA2 基因的第 9 外显子 rs16874954 位置上的鸟嘌呤核苷酸(G)变成了胸腺嘧啶核苷酸(T),导致编码的缬氨酸(Val)变成了苯丙氨酸(Phe),编码氨基酸的不同而形成了 2 个等位基因:279V(野生型)、279F(变异型)。A379V 是 Lp-PLA2 基因的第 11 外显子 rs1051931 位置上编码的丙氨酸(Ala)变成了缬氨酸(Val),也因编码氨基酸的不同而形成了 2 个等位基因:379A(野生型)、379V(变异型)。

2.2 R92H、A379V 多态性与冠心病的关系

冠心病候选基因数据库已经建立,Lp-PLA2 基因多态性可望成为冠心病的候选基因。德国 AtheroGene 的研究发现,冠心病组中 92H 等位基因分布较对照组增多($P < 0.05$),而 379V 等位基因在冠心病组中分布减少($P < 0.01$)。之后,各国进行了一系列研究,但并没有取得一致的联系。杜克大学医学中心对 Lp-PLA2 基因做了较全面的分析,而研究结果表明 92R 和 379V 等位基因在冠心病组中分布升高,调整传统冠心病危险因素后,R92H、A379V 这两个基因多态性位点均与冠心病风险独立相关^[11]。Hoffmann 等^[12]探讨了 Lp-PLA2 基因多态性与心血管疾病的关系,结果发现 92H 与血浆 Lp-PLA2 活性降低有关,而 379V 与血浆 Lp-PLA2 活性升高有关,但是在高加索人群中,还不能确定这些突变体或单体型与心血管疾病存在关联。这些研究结果差异,可能与地域、种族和表型选择等有关。纳入该研究的样本均为小样本研究,至今尚未有学者针对二者之间的关系采用大规模的前瞻性研究,其联系还有待进一步证实。

2.3 V279F 多态性与冠心病的关系

Jang 等^[13]对南部韩国男性进行了两组病例对照研究来探讨 V279F 与冠心病的关系。第 1 组纳入 2 890 例男性冠心病患者(年龄大于 60 岁)和 3 128 例男性无冠心病患者(年龄大于 50 岁),第 2 组纳入 877 例男性冠心病患者和 1 230 例男性健康对照者。结果发现在第 1 组中冠心病患者中 279F 等位基因比率是 11.5%,无冠心病患者为 12.8%;通过校正年龄、体质指数、糖尿病、吸烟、血糖和脂质水平后,冠心病患者中 279F 等位基因的 OR 为 0.80,这些数据与第 2 组非常相似。研究发现 279F 等位基因降低了 Lp-PLA2 的活性,对南部韩国男性是一种保护效应,也证实了 Lp-PLA2 与冠心病存在因果关联。Zheng 等^[14]对 Lp-PLA2 基因 V279F 与冠心病做了一项 Meta 分析,该研究共包括 7 个病例对照研究,纳入 3 614 例冠心病患者和 4 334 例对照者,通过对样本大小、种族、病例纳选和对照组来源进行相加模型下层状分析,结果发现在日本人群中这种关联性比较明

显,V279F 基因多态性有助于促进冠心病发展。在白种人群中未发现 V279F 位点变异。

2.4 单体型与冠心病的关系

目前对基因多态性与冠心病的关系进行了大量研究,但单个核苷酸多态性提供的信息量较少,而冠心病是多基因共同作用的结果,有学者开始使用单体型研究,单体型是位于染色体上某一区域的一组相关联的 SNP 等位点,其倾向于以一个整体遗传给后代。单体型分析正受广大学者关注,其分析效能还有待检测。Li 等^[15]研究了中国汉族人群冠心病患者和健康对照人群 Lp-PLA2 中 V279F 和 A379V 多态性位点的分布特点,探讨了冠心病患者和健康人群之间上述两个多态性位点基因型和基因频率的差异,结果发现 Lp-PLA2 中 V279 位点的基因型与等位基因在两组间的分布有显著差异,冠心病组 VF+FF 基因型和 F 等位基因出现频率显著高于健康对照组(两组 VF+FF 基因型的频率分别为 13.6% 和 9.3%, $P = 0.0241$;F 等位基因的频率分别为 6.9% 和 4.9%, $P = 0.037$);而 A379V 位点基因型和等位基因的频率在冠心病患者和健康对照之间无显著差异。SHESIS 单体型分析发现,两位点形成的单体型中 TC 单体型与冠心病发病相关[OR=1.449,95%CI(1.019~2.061), $P = 0.038$]。但是 Hoffmann 等^[12]在白种人群中的研究并没有发现 Lp-PLA2 基因多态性与单体型和心血管疾病有关。

3 冠心病与危险因素研究

基于弗明翰危险评估系统,高血压、糖尿病、高低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)血症、家族史等被认为是冠心病的传统危险因素。传统因素可以解释大部分冠心病的发生,对于剩下的那一部分患者,代谢综合征、慢性肾功能不全、自身免疫性疾病、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、药瘾等也可能是传统危险因素之外的致病因素。Xiong 等^[16]评价了冠心病与尿酸水平的复杂关系,有研究表明临床 SYNTAX 评分(CSS)是最近评估冠心病危险因素的一种新型工具,通过 CSS 评分研究发现,尿酸水平与冠心病的严重性与复杂性明显相关。有研究探讨了氧化应激与基因多态性在冠心病一氧化氮代谢方面的机制,研究发现携带 GCPII 1561T 和 MTRR 66A 突变体等位基因的受试者氧化应激压力升高,携带 cSHMT 1420T 和 TYMS 5'-UTR 2R 等位基因的受试者氧化应激压力降低。GCPII C1561T、MTHFR C677T 和 MTRR A66G 基因多态性也影响了叶酸水平($P < 0.05$),通过增加叶酸摄入量可以使 SHMT 和 TYMS 突变体降低氧化应激压力,也增加了抗氧化功能。氧化应激压力升高与一氧化氮代谢紊乱有关,诱使冠心病的发生、发展。An 等^[17]发现胰岛素抵抗是冠心病患者合并糖尿病或无糖尿病的独立危险预测因子。Karbowska 等^[18]进行的一项大型研究中发现瘦素已经被证明是冠心病的独立危险因素,越来越多的证据表明瘦素可以促进心脏功能紊乱的发展。Müller 等^[19]首次进行的一项探索实验显示,有症状的经历及经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的冠心病患者与健康对照组相比,巨噬细胞抑制因子(MIF)在冠心病患者中明显升高,MIF 是已知的炎症标志物,与 PCI 术后心肌坏死标志物释放程度相关,是急性冠状动脉综合征(ACS)患者的主要病变。

4 结 语

近年来,国内外对 Lp-PLA2 基因多态性和冠心病之间的关系进行了研究,但目前的研究结果并不一致。从目前研究情况来看,样本量是制约研究结果的一个重要因素。要想在该领域有所发展,需要使用大规模的前瞻性研究。同时,也要看到冠心病是一种多基因遗传性疾病,研究单个核苷酸多态性得到的信息量比较少且结果不太可靠。应该倡导联合多种基因研

究,检测相关基因的单体型和了解基因-环境协同治病的可能及机制,为冠心病的防治提供新的策略。

参考文献:

- [1] Brilakis ES, Khera A, Mcguire DK, et al. Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: observations from the Dallas Heart Study[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 199(1): 110-115.
- [2] Bhatti S, Hakeem A, Cilingiroglu M. Lp-PLA(2) as a marker of cardiovascular diseases[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2010, 12(2): 140-144.
- [3] Rubinstein A, Izkhakov E. Lipoprotein associated phospholipase A2[J]. *Harefuah*, 2011, 150(2): 136-140.
- [4] Madjid M, Willerson JT. Inflammatory markers in coronary heart disease[J]. *Br Med Bull*, 2011, 100(18): 23-38.
- [5] Ferguson JF, Hinkle CC, Mehta NN, et al. Translational studies of lipoprotein-associated phospholipase A? in inflammation and atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(8): 764-772.
- [6] Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Decreased circulating lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 907-912.
- [7] Hu MM, Zhang J, Wang WY, et al. The inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 exerts beneficial effects against atherosclerosis in LDLr-deficient mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(10): 1253-1258.
- [8] Vittos O, Toana B, Vittos A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2(Lp-PLA2): a review of its role and significance as a cardiovascular biomarker[J]. *Biomarkers*, 2012, 17(4): 289-302.
- [9] Grallert H, Dupuis J, Bis JC, et al. Eight genetic loci associated with variation in lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity and coronary heart disease: meta-analysis of genome-wide association studies from five community-based studies[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(2): 238-251.
- [10] Tselepis AF, Rizzo M, Goudevenos IA. Therapeutic modulation of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2)[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(33): 3656-3661.
- [11] Sutton BS, Crosslin DR, Shah SH, et al. Comprehensive genetic analysis of the platelet activating factor acetylhydrolase(PLA2G7) gene and cardiovascular disease in case-control and family datasets[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(9): 1318-1328.
- [12] Hoffmann MM, Winkler K, Renner W, et al. Genetic variants and haplotypes of lipoprotein associated phospholipase A2 and their influence on cardiovascular disease (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study)[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(1): 41-48.
- [13] Jang Y, Waterworth D, Lee JE, et al. Carriage of the V279F null allele within the gene encoding Lp-PLA? is protective from coronary artery disease in South Korean males[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18208.
- [14] Zheng GH, Chen HY, Xiong SQ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 gene V279F polymorphisms and coronary heart disease: a meta-analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(6): 4089-4099.
- [15] Li L, Qi L, Lv N, et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 gene polymorphism and coronary artery disease in the Chinese Han population[J]. *Ann Hum Genet*, 2011, 75(5): 605-611.
- [16] Xiong Z, Zhu C, Qian X, et al. Predictors of clinical SYNTAX score in coronary artery disease: serum uric acid, smoking, and Framingham risk stratification[J]. *J Invasive Cardiol*, 2011, 23(12): 501-504.
- [17] An X, Yu D, Zhang R, et al. Insulin resistance predicts progression of de novo atherosclerotic plaques in patients with coronary heart disease: a one-year follow-up study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11(11): 71.
- [18] Karbowska J, Kochan Z. Leptin as a mediator between obesity and cardiac dysfunction[J]. *Postepy Hig Med Dosw(Online)*, 2012(66): 267-274.
- [19] Müller II, Müller KA, Schönleber H, et al. Macrophage migration inhibitory factor is enhanced in acute coronary syndromes and is associated with the inflammatory response[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38376.

(收稿日期:2012-09-08 修回日期:2013-02-22)

· 综 述 ·

母乳性黄疸发病机制研究进展

杨英莲 综述, 陈贻骥 审校

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心, 重庆 400014)

关键词: 母乳性黄疸; 发病机制; 研究进展

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.14.037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)14-1659-03

1963年Newman等^[1]首先报道11例母乳喂养儿发生迁延性黄疸,1964年Arias等^[2]又报道2例,以后的报道逐年增多。其发生率20世纪60年代早期文献报道仅为1%~2%。

随着对母乳性黄疸(breast milk jaundice, BMJ)认识及警觉性的提高,以及母乳喂养的普及,该病的发生率呈逐年上升的趋势^[3]。刘霞等^[4]对足月新生儿高胆红素血症的发生因素、治疗