

## 高密度脂蛋白胆固醇水平相关的遗传学研究最新进展\*

刘晓艳<sup>1, 2)\*\*</sup> 路倩<sup>1)\*\*</sup> 陈五军<sup>1, 3)</sup> 唐朝克<sup>\*\*\*</sup>

(<sup>1</sup>) 南华大学心血管疾病研究所, 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 生命科学研究中心, 衡阳 421001;

(<sup>2</sup>) 益阳医学高等专科学校生理学教研室, 益阳 413000; (<sup>3</sup>) 南华大学药物药理研究所, 衡阳 421001)

**摘要** 研究已经证实血浆高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平与冠状动脉疾病(CAD)的发生呈负相关, 因此, HDL-C 水平的调控成为 CAD 治疗的研究热点. HDL 水平高低与其自身的产生和代谢密切相关, 而 HDL 的产生和代谢主要由相应的调控基因决定, 有研究表明, 血浆 HDL-C 水平具有显著的遗传基础, 遗传率达到 40%~60%, 提示研究影响 HDL-C 水平的遗传性因素具有重要意义. 候选基因、全基因组连锁以及近来的全基因组关联(GWA)研究已鉴定出影响血浆 HDL-C 水平的多种遗传变异, 但这些遗传变异并不都与 CAD 相关, 对于其功能性作用还未阐明. 本文将分别对 HDL 的结构、产生和代谢, 以及 HDL-C 水平相关的遗传性因素进行总结, 并着重结合候选基因分析以及近来 GWA 研究的遗传学发现, 阐述造成 HDL-C 水平变化的重要因子. 提示运用综合性方法研究影响 HDL-C 水平的遗传性因素对于阐明 HDL-C 与 CAD 的关系, 揭示 CAD 治疗新途径具有重要意义.

**关键词** 高密度脂蛋白胆固醇, 冠状动脉疾病, 遗传性因素  
**学科分类号** R363

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2012.00140

心血管疾病是威胁人类健康的最常见疾病, 其中冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)在全球疾病死因中排名首位. 血浆高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平与 CAD 的发生呈负相关, 多项前瞻性研究证实 HDL-C 水平每增加 10 mg/L, 男性及女性的 CAD 发生率分别降低 2%和 3%<sup>[1]</sup>. HDL 颗粒具有多种抗动脉粥样硬化性质, 其防止 CAD 发生最主要的机制是促进胆固醇由外周向肝脏转移, 即促进胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)过程. RCT 能够清除动脉壁巨噬细胞内的胆固醇, 有效防止泡沫细胞及动脉粥样硬化斑块的形成. 血浆 HDL-C 水平降低是 CAD 的独立危险因素, 也是临床评价心血管疾病发生的重要指标之一. 因此, HDL-C 水平的变化与 CAD 的发生和发展密切相关. 研究已经证明血浆 HDL-C 水平具有显著的遗传基础, 遗传率达到 40%~60%. 本文就将重点围绕 HDL-C 水平相关的遗传学最新进展做一综述, 揭示影响 HDL-C 水平的主要遗传性因素, 以期为

CAD 治疗提供新思路及新的作用靶点.

### 1 高密度脂蛋白(HDL)的结构、产生及代谢

HDL 是循环中体积最小、密度最大的脂蛋白, 也是一类组成、密度、颗粒大小极不均一的脂蛋白, 主要由肝和小肠合成. 双向电泳-免疫印迹法显示, HDL 可分为贫脂圆盘状的 pre- $\beta$ -HDL (pre- $\beta_1$ -HDL、pre- $\beta_2$ -HDL、pre- $\beta_3$ -HDL)和富脂球形的成熟  $\alpha$ -HDL (HDL<sub>3c</sub>、HDL<sub>3b</sub>、HDL<sub>3a</sub>、HDL<sub>2a</sub>、HDL<sub>2b</sub>)<sup>[2]</sup>. 多数 HDL 颗粒具有一个胆固醇酯(cholesterol ester, CE)的疏水核心, 外周包围着少量以单层磷脂形式存在的甘油三酯(triglyceride, TG). 载脂蛋白 A I (apoprotein A I, ApoA I)是

\* 国家自然科学基金资助项目(81170278, 81070220).

\*\* 共同第一作者.

\*\*\* 通讯联系人.

Tel: 0734-8281853, E-mail: tchaoke@yahoo.com.cn

收稿日期: 2012-03-20, 接受日期: 2012-04-25

HDL 中含量最丰富的脂蛋白, 约占总脂蛋白成分的 70%. 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)是一种膜整合蛋白, 通过与 ApoA I 结合, 促进细胞内胆固醇流出, 形成圆盘状的新生 HDL<sup>21</sup>(图 1). 我们的研究<sup>22</sup>证明, ApoA I 能稳定 ABCA1, 上调其表达, 不仅增加细胞内胆固醇流出, 减少胆固醇聚集, 也有利于新生 HDL 的形成, 提示 ApoA I 与 HDL 的抗动脉硬化作用密切相关. 卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT)能酯化新生 HDL 颗粒表面的胆固醇(图 1), 使之形成疏水性的 CE 转入 HDL 颗粒核心, CE 不断聚集即形成成熟的球形 HDL. ApoE 作为成熟 HDL 颗粒的重要组成成分, 促进 HDL 与胆固醇结合, 使 HDL 更易被肝脏识别, 有利于肝脏清除富含胆固醇的 HDL(图 1). 而 B 类 I 型清道夫受体(scavenger receptor class B type I, SR-B I)是第一个被证实的细胞表面 HDL 受体, 能促使 HDL-CE 进入肝脏分解代谢<sup>23</sup>(图 1). 由此 HDL 就将肝外细胞释放的胆固醇转运至肝脏, 从而防止胆固醇在血中聚积, 减少动脉硬化的发

生. 此外, HDL 中还包含抗氧化成分及血浆脂质代谢相关酶类, 如胆固醇酯转移蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)、磷脂转移蛋白(phospholipid transfer protein, PLTP)和对氧磷酶 1(paraoxonase 1)等, 都与 HDL 的代谢及功能密切相关.

CETP 属于脂转移 / 脂多糖结合蛋白家族成员, 是一种疏水性的糖蛋白, 能够介导 CE 和 TGs 在 HDL 与低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)或极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)之间的交换, 从而调节血浆 HDL 的浓度、组成和颗粒大小<sup>24</sup>(图 1). 有研究发现 CETP 缺乏不仅造成大颗粒 HDL 的出现, 还会导致严重的高 HDL-C 水平现象<sup>25</sup>. PLTP 与 CETP 同属于一个蛋白质家族, 主要介导 HDL 和 VLDL 间及不同的 HDL 颗粒间磷脂的转移(图 1). CETP 作用产生的富含 TG 的 HDL 可以作为肝酯酶(hepatic lipase, HL)的作用底物, HL 由肝细胞合成, 能水解 HDL<sub>2b</sub> 中的 TGs, 使之转变成 HDL<sub>3</sub>(图 1). HL 缺乏将导致 HDL 颗粒中 TGs 富集及 HDL-C 水平升高<sup>26</sup>. 内

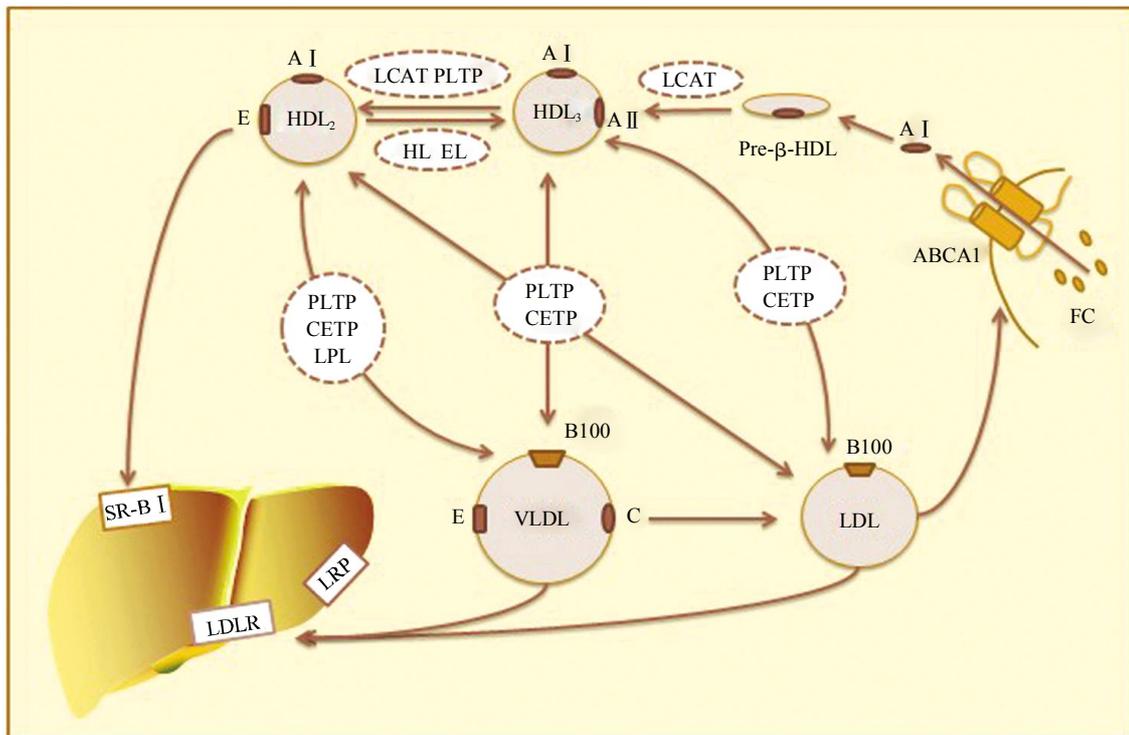


Fig. 1 Schematic overview of HDL metabolism and reverse cholesterol transport

图 1 HDL 代谢及胆固醇逆向转运

HDL: 高密度脂蛋白; HL: 肝酯酶; EL: 内皮酯酶; A I: 载脂蛋白 A I; A II: 载脂蛋白 A II; E: 载脂蛋白 E; C: 载脂蛋白 C; FC: 游离胆固醇; ABCA1: 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1; CETP: 胆固醇酯转移蛋白; LCAT: 卵磷脂胆固醇酰基转移酶; PLTP: 磷脂转移蛋白; LPL: 脂蛋白脂酶; LDL: 低密度脂蛋白; VLDL: 极低密度脂蛋白; SR-B I: B 族 I 型清道夫受体; LDLR: LDL 受体; LRP: LDL 受体相关蛋白.

皮酯酶(endothelial lipase, EL)主要水解 HDL 中的磷脂, 促使 HDL<sub>2</sub> 向 HDL<sub>3</sub> 转化(图 1), 而脂蛋白酯酶(lipoprotein lipase, LPL)主要参与 VLDL 和 HDL 之间载脂蛋白和磷脂的转换(图 1), 二者都通过影响 HDL 代谢来调节 HDL-C 水平的变化。

## 2 HDL-C 水平相关的遗传学研究

影响 HDL 水平的因素大致可以分为两类, 即遗传性因素和“环境性”因素。流行病学研究显示, 性别、年龄、肥胖、吸烟、饮酒、饮食、体育运动、药物或其他代谢异常(如胰岛素抵抗及肝脏疾病)等“环境性”因素会影响 HDL-C 水平, 其中, 肥胖与血浆 HDL-C 水平的降低关系最为密切。有数据表明体重每减少 1 kg, 血浆 HDL-C 水平增加 3.5 mg/L, 原因可能与 LCAT 和 LPL 活性增强及 RCT 过程的改善有关<sup>[9]</sup>。饮酒同样影响 HDL-C 水平, 每天摄入酒精 30~40 g 或 40 g 以上会增加 HDL-C 含量, 其原因可能是 ABCA1、ApoA I 和 PON1 水平增加, CETP 水平降低以及酒精的心脏保护作用等导致 HDL-C 水平的改变<sup>[9]</sup>。虽然“环境性”因素对 HDL-C 水平的影响不容忽视, 但研究已经证明血浆 HDL-C 具有显著的遗传基础<sup>[10]</sup>, 且其遗传十分复杂, 可能是单基因遗传或多基因遗传的综合效应, 提示遗传性因素是 HDL-C 水平高低的决定性因素。

### 2.1 HDL-C 的单基因遗传学研究

#### 2.1.1 低 HDL-C 水平相关的单基因缺陷。

最常见的低 HDL-C 相关的遗传病是家族性低  $\alpha$  脂蛋白血症(familial hypoalphalipoproteinemia, FHA), 表现为 HDL-C、ApoA I 含量降低及早发性 CAD。研究表明, ABCA1 基因变异与 FHA 密切相关<sup>[11]</sup>, 但 HDL-C 水平降低则是多种遗传因子的共同作用。

a. ABCA1. ABCA1 基因定位于 9q31 染色体上, 其突变引起丹吉尔病(Tangier disease), 即家族性  $\alpha$  脂蛋白缺乏症, 这是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 以 HDL-C 及 ApoA I 水平显著降低为主要特征, 同时伴有 TGs 水平增加和 LDL-C 水平降低<sup>[12]</sup>。ABCA1 突变即 ABCA1 途径缺失使细胞内胆固醇不能转运至贫脂或无脂的 ApoA I, 导致新合成的 ApoA I 迅速降解, HDL 水平低下, 外周细胞胆固醇严重蓄积。根据胆固醇蓄积的不同组织及部位, 其临床症状表现为橙-黄色扁桃体增生、肝脾肿大、角膜浑浊, 皮肤呈非特异性丘疹或黄瘤样

病变, 在大脑则导致  $\beta$  淀粉样蛋白蓄积, 与阿尔兹海默病的发生密切相关, 血液学检测发现有白细胞及血小板减少现象<sup>[13]</sup>(表 1)。ABCA1 突变的杂合子可能引起 FHA, 表现出 HDL-C 水平下降及大颗粒 HDL 减少, 这主要由于胆固醇流出量减少仅为正常水平的 50%, 而胆固醇流出的下降往往又导致颈动脉内膜内侧增厚, 并可引起 CAD 的发生<sup>[14]</sup>。

b. ApoA I. 染色体畸变或缺失等会导致 ApoA I 完全性缺乏, 引起 HDL-C 水平显著降低及早发性 CAD, 其显著特征表现为患者血浆中无 ApoA I, 但 LDL-C 和 TGs 含量正常, 并伴有黄瘤及角膜浑浊症状(表 1)。ApoA I 基因突变杂合子血浆中 HDL-C 及 ApoA I 水平是正常者的一半, 但并无明显的临床症状<sup>[15]</sup>。ApoA I 基因变异的影响多样, 多项研究证实 ApoA I 基因变异相比其他基因的变异更容易引起早发性 CAD(表 1), 但也有调查发现 ApoA I 突变体人群中老年人并无 CAD 症状, ApoA I 的两种突变体(ApoA I<sub>paris</sub> 和 ApoA I<sub>milano</sub>)能降低心血管疾病的危险率<sup>[15]</sup>, 赵庆伟等<sup>[16]</sup>还发现 ApoA I 启动子的一种常见变异(-75G/A)能增加 HDL-C 水平, 但具体机制还未完全阐明。

c. LCAT. LCAT 完全性缺乏导致家族性 LCAT 缺陷(familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency, FLD), 而 LCAT 部分缺乏, 即仅 HDL 中 LCAT 缺陷则导致鱼眼病(fish-eye disease, FED)(表 1)。LCAT 分为  $\alpha$ -LCAT 和  $\beta$ -LCAT 两类,  $\beta$ -LCAT 活性作用于含 ApoB 的载脂蛋白,  $\alpha$ -LCAT 活性则作用于 HDL。FLD 表现为两种 LCAT 活性缺陷, FED 仅表现出  $\alpha$ -LCAT 活性缺陷<sup>[17]</sup>。研究已经鉴定出多种 LCAT 突变体, LCAT 缺乏导致血浆及外周组织中游离胆固醇不能转变成 CE 而显著增加, 使得成熟 HDL 颗粒无法形成, 血浆中圆盘状 HDL、ApoA I 清除加快<sup>[18]</sup>, 因而 HDL-C 及 ApoA I 水平降低, 同时 TGs 水平升高, LDL-C 水平降低, 红细胞中胆固醇含量增加诱发溶血性贫血, 此外还有角膜浑浊、肾功能不全等临床症状<sup>[13]</sup>(表 1)。LCAT 突变杂合子临床表现正常, 但常表现出低 LDL-C 水平现象。

d. LPL. LPL 缺乏导致 I 型高脂蛋白血症, 又称家族性乳糜微粒血症, 是一种比较罕见的常染色体隐性遗传病, 由于乳糜微粒和 VLDL 蓄积, 导致严重的高甘油三酯血症, 而 LDL-C 及 HDL-C 水平则极低, 临床表现为肝脾肿大、黄瘤、急性胰

腺炎的循环发作等<sup>[19]</sup>(表 1). LPL 突变杂合子中 TGs 水平升高, HDL-C 水平降低<sup>[14]</sup>. LPL 的活性通常与 HDL 水平呈正相关, LPL 缺陷个体中由于 LPL 不能激活而损伤无脂或贫脂前体的产生及成熟, 导致 HDL-C 水平降低<sup>[20]</sup>. LPL 与胆固醇流出活性也呈正相关, 有研究表明 LPL 缺陷导致胆固醇流出明显减少, 但 CAD 的发生率并未提高<sup>[21]</sup>(表 1), 提示 LPL 对动脉硬化的发生可能具有双重作用, 有待深入研究.

**2.1.2 高 HDL-C 水平相关的单基因缺陷.**

血浆 HDL-C 水平降低是 CAD 的危险因素之一, 但高 HDL-C 水平并不一定具有心血管保护作用, HDL-C 水平升高会引起的家族性高  $\alpha$  脂蛋白血症, 主要表现为 HDL-C 水平高于正常同龄同性别人群 HDL-C 水平的 90%, 有家族性高 HDL-C 史. 引起家族性高  $\alpha$  脂蛋白血症的遗传因子很多, 但大多数易感基因还未证实.

a. CETP. CETP 基因突变引起 CETP 缺乏, 显著升高 HDL-C 水平, 杂合子中 HDL-C 水平仅少量升高, LDL-C 水平大体正常. CETP 在 HDL 由大颗粒重构为小颗粒的过程中发挥重要作用, 在高甘油三酯血症条件下, CETP 转移 TGs 的效率提高, 导致 HDL 颗粒中 TGs 积蓄加快, 而胆固醇相应减少, 这种 HDL 颗粒会迅速被肾脏清除, 引起

循环中 HDL-C 水平降低; 而缺乏 CETP 导致 HDL<sub>2</sub> 中的 CE 不能转移至 VLDL, 进而 HDL-CE 含量升高, 即大颗粒的 HDL<sub>2</sub> 含量增加, 但 ApoA I 和 ApoA II 水平降低<sup>[22-23]</sup>(表 1). CETP 缺乏是造成高  $\alpha$  脂蛋白血症的最主要原因, 但其与 CAD 的关系还存在争议(表 1), 有研究显示 CETP 缺乏的患者 CAD 发生率降低<sup>[24]</sup>, 但有报道表明 CETP 缺乏而增加的 HDL-C 存在功能障碍<sup>[25]</sup>, 也就不具有相应的心血管保护作用.

b. HL. 人类肝酯酶基因(LIPC)位于 15q21-23 染色体, LIPC 突变可能是一种常染色体隐性遗传, 极为罕见. HL 缺失患者表现为 III 型高脂蛋白血症, 以严重的高甘油三酯血症为主要临床特征, 胆固醇及中密度脂蛋白水平也明显升高<sup>[13]</sup>. 该病患者表现出血浆 HL 活性显著降低, HDL-TG 大量增加, HDL-C、ApoA I 水平、大颗粒 HDL 水平增加, 以及脂蛋白残粒分解代谢异常<sup>[26]</sup>(表 1). LIPC 突变杂合子并不表现出脂蛋白代谢异常. HL 缺失患者伴有早发性 CAD, 可能由于致动脉粥样硬化脂蛋白含量增加所致(表 1). 最新研究表明, HL 缺失可能导致动脉硬化易感性增加<sup>[27]</sup>, 但 HL 对动脉粥样硬化的具体作用还有争议, HL 活性过高或过低都可能提高动脉粥样硬化的发生率.

**Table 1 Genetic variants of single gene associated with HDL-C levels**

**表 1 HDL-C 水平相关的单基因变异**

基因	定位	基因缺陷遗传病	主要表型	主要临床症状	与 CAD 关系	参考文献
ABCA1	9q31	丹吉尔病	HDL-C<50 mg/L, ApoA I 水平显著降低, TGs 水平增加, LDL-C 水平降低	橙-黄色扁桃体增生、肝脾肿大、角膜浑浊等	早发性 CAD 及 CAD 危险性提高	[12-14]
ApoA I	11q23~24	ApoA I 缺陷的低 $\alpha$ 脂蛋白血症	HDL-C<50 mg/L, 检测无 ApoA I, LDL-C 和 TGs 含量正常	黄瘤、角膜浑浊等	早发性 CAD 及 CAD 危险性提高	[13, 15]
LCAT	16q22	家族性 LCAT 缺陷(FLD)	HDL-C<50 mg/L, ApoA I、LDL-C 水平降低, TGs 水平升高, 非酯化胆固醇增加	溶血性贫血、角膜浑浊、肾功能不全等	不常见早发性 CAD	[13, 17-18]
		鱼眼病(FED)	HDL-C<100 mg/L, ApoA I 和 LDL-C 水平降低, TGs 水平升高, 非酯化胆固醇增加	角膜混浊	不常见早发性 CAD	[13, 17-18]
LPL	8p21	I 型高脂蛋白血症	HDL-C<200 mg/L, 乳糜微粒和 VLDL 蓄积, TGs 水平显著升高, LDL-C 水平降低	肝脾肿大、黄瘤、急性胰腺炎的循环发作等	不常见早发性 CAD	[19-21]
CETP	16q21	CETP 缺陷的高 $\alpha$ 脂蛋白血症	HDL-C>1 000 mg/L, LDL-C 水平基本正常, ApoA I 和 ApoA II 水平降低	不明确	不明确	[22-25]
LIPC	15q21~23	HL 缺陷的 III 型高脂蛋白血症	HDL-C>700 mg/L, HDL-TG 大量增加, ApoA I 水平增加	不明确	有报道显示 CAD 危险性升高	[13, 26-27]

## 2.2 HDL-C的多基因遗传学研究

通过先前的研究已经成功鉴定出多种影响 HDL-C 水平的易感基因, 但 HDL-C 水平的变化往往不是由于单个基因变异导致, 而是多个基因综合作用的结果, 因此, HDL-C 的多基因遗传学研究十分必要. 目前主要的研究手段分为两大类: 候选基因关联分析及全基因组研究, 前者主要采用基因关联和筛查测序的方法, 后者主要以全基因组关联(GWA)研究为主.

### 2.2.1 候选基因分析研究.

候选基因研究采用基因关联或筛查测序的方法, 以假说为基础, 综合流行病学、病因学, 通过结合组织表达特异性、功能分析及与已知功能基因的同源比较, 搜寻可能与其发病有关的候选基因, 进而确认基因内或邻近基因中引起这些基因功能或表达改变的突变, 或对引起功能改变的突变形成连锁不平衡的多态性进行关联研究, 是研究多基因疾病与遗传因素之间可能致病通路的第一步. 全基因组连锁扫描 HDL-C 水平及其相关特征(如 ApoA I 和 ApoA II 水平)已经应用于 FHA 以及不同种群的家族样本.

2002 年 Yamada 等<sup>[28]</sup>在《新英格兰医学杂志》(*New England Journal of Medicine*)上发表的对心肌梗死(myocardial infarction, MI)遗传因素的研究中, 首先就 71 个候选基因共 112 个多态性进行测序筛查及回归分析选出 19 个相关的遗传多态性, 再对其开展进一步的大样本量研究, 最终成功鉴定出 3 种基因多态性与 MI 风险性显著相关, 表明候选基因分析在多基因疾病遗传因素研究及风险性预测方面的重要作用. 通过以往的研究已经鉴定出影响 HDL-C 水平的易感基因, 其中 CETP、LPLPL 和 LIPC 的变异最为常见. 新近研究发现 LIPC 启动子 250G/A 突变可能导致 HDL-C 水平升高<sup>[29]</sup>. 全基因组单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)相关比较研究及早期的候选基因研究进一步揭示了 LIPC 基因的 SNPs 与高 HDL-C 水平相关, 研究显示 LIPC 启动子 SNP (rs1800588)能使 HDL-C 浓度增加 15 mg/L<sup>[30]</sup>. 对大量高 HDL-C 水平受试者的数据统计得出 CETP 的 3 种变异体 rs708272、rs5882 和 rs1800775<sup>[31]</sup>, 说明 CETP 基因变异对 HDL-C 水平也有重要影响. 候选基因研究还发现 LPL 的 7 种 SNPs 与 HDL-C 水平有密切联系, 其中 4 种 SNPs 有很强的连锁不平衡性<sup>[32]</sup>, 且 rs328 能增加 HDL-C, rs268 及

rs1801177 则导致 HDL-C 减少.

PLTP 和 EL 都与 HDL 的重构密切相关, 动物实验证明 PLTP 缺乏导致 HDL-C 水平下降, 但在低 HDL-C 的人群中 PLTP 突变并不常见. Aouizerat 等<sup>[33]</sup>研究显示, 已发现 PLTP 的 4 种错义突变中仅有一种突变(R235W)导致其转移活性降低, 与低 HDL-C 水平相关; 其研究还鉴定出 PLTP 基因内含子的一种 SNP(rs2294213)能升高 HDL-C 水平, 这一结果在 Engler 等<sup>[34]</sup>的研究中也得到了进一步验证. 生化和动物实验都已证明 EL 缺乏和过表达会影响 HDL-C 水平. 近期的一项研究发现抑制编码 EL 的基因 LIPG 可能是增加 HDL-C 水平的有效途径<sup>[35]</sup>. 体外脂肪酶活性检测也表明高 HDL-C 变异体中 EL 活性降低, 进一步证实 EL 对 HDL-C 的影响. 此外, 我们对 HDL 生成的限速基因 ABCA1 的研究中发现, 其存在的一种常见变异 R219K 与 HDL-C 水平降低有关, 且 ABCA1 R219K 不同基因型和等位基因频率分布存在种族和个体差异<sup>[36]</sup>, 提示对不同种族人群 HDL-C 水平相关的遗传学研究中, 应同时考虑不同基因型和等位基因频率分布的影响.

ApoA1-C3-A4-A5 基因簇也是 HDL-C 相关的候选基因, 其位于 11q23 染色体上, 其中 ApoA5 和 ApoC3 都主要存在于 HDL 及富含 TGs 的颗粒中, ApoA5 能激活 LPL, 而 ApoC3 则抑制 LPL 活性. 已证明 ApoC3 基因座与 HDL-C 水平有关, 但相关研究结果存在争议, 而 ApoA5 的多数基因突变都引起 HDL-C 水平降低, 新近研究中证实 ApoA5 基因 -3A/G SNP 能影响血脂水平, 导致 HDL-C 水平下降<sup>[37]</sup>. ApoE 也能影响 HDL-C 水平, 其中 ApoE2 基因突变增加 HDL-C 水平, 而 ApoE4 的突变体则降低 HDL-C 水平<sup>[38]</sup>. 最近有研究就 ApoA1-C3-A4-A5 基因簇和它们的单体型与血脂水平的关系进行探讨, 发现所研究的 5 种 SNPs 构成的单体型比单个的 SNP 可解释更多的血脂参数异常, 提示分析血脂相关基因单体型与血脂水平的关系更有临床价值<sup>[39]</sup>.

近期 Peloso 等<sup>[40]</sup>研究发现 2 种低 HDL-C 水平的新型易感基因, 即编码吞饮受体(cubilin, CUBN)和视黄醇类 X 受体  $\alpha$ (retinoid X receptor  $\alpha$ , RXRA) 的基因, 分别对应的 2 种突变体 rs7893395 和 rs11185660, 会引起 HDL-C 增加和 CAD 发生率提高. 其研究还进一步证实 P 选择素(P-selectin, SELP)基因变异可通过影响 HDL-C 水平而引起

CAD 危险性提高<sup>[40]</sup>。调节 HDL 代谢的另一种新型基因 WWOX 编码的蛋白包含两个 N 端的 WW 结构域和一个 C 端的短链氧化还原酶位点。有研究证明<sup>[41]</sup>, Wwox 缺乏的小鼠类固醇合成途径受损, 且血清脂质水平异常, 表现出高胆固醇血症, 四周龄时就出现死亡, 但 Wwox 影响 HDL-C 水平的具体机制还未阐明, 有待进一步研究。

此外, 有报道证实内皮缩血管肽 -1(EDN-1)第 198 个密码子处发生氨基酸替换(赖氨酸替换为天冬氨酸)产生的变异体 rs5370 与 HDL-C 水平相关<sup>[42]</sup>。SR-BI 也是候选基因研究的热点, 动物实验证明它能影响 HDL-C 水平及对 CAD 的敏感性, 已经鉴定出几种 SR-BI 基因的突变, 该突变往往导致 HDL-C 水平升高和 LDL-C 水平降低<sup>[43]</sup>, 但不同突变体的作用不尽相同, 还与性别等因素相关。

### 2.2.2 全基因组关联研究。

全基因组关联(genome-wide association, GWA)研究是指在全基因组层面上, 开展多中心、大样本、反复验证的基因与疾病的关联研究, 是通过大规模的人群 DNA 样本进行全基因组高密度遗传标记, 如 SNP 或拷贝数变异(copy number variants, CNV)等分型, 从而寻找与复杂疾病相关的遗传因素的研究方法。其中最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF), 已广泛应用于复杂疾病的 GWA 研究, 它通常是指在给定人群中不常见的等位基因发生频率。在关联研究中, 较小的 MAF 将会使统计效能降低, 通常在研究人群中罕见突变与疾病的关联时通过加大样本量的方法来弥补 MAF 降低所带来的统计效能的损失, 已知 MAF 还能估算样本量或检验效能, 并确定基因型频率。与以往的候选基因研究策略不同, GWA 研究不需要在研究前构建任何假设, 但关联分析的结果往往需要进一步的功能验证, 如等位基因的不平衡表达(allele expression imbalance, AEI)等才能更好地解释致病机制。

2007 年 Helgadottir 等<sup>[44]</sup>在《科学》(Science)杂志上的报道以白种人样本为基础, 第一阶段应用基因芯片进行大样本量的全基因组扫描, 筛选 CAD 相关位点, 然后就其中最显著位点进行重复验证及精确定位, 得出 9p21 是 CAD 相关的易感位点。同时一系列有关肥胖、冠心病以及相关表型如 TG、HDL-C 等的 GWA 研究也被陆续报道, 显示出 GWA 研究在复杂疾病易感基因定位及发掘相关新型基因变异上的巨大潜力。目前, GWA 研究已

经鉴定出许多血浆脂质及脂蛋白异常的易感基因, 但多以欧洲白种人为研究对象, 近期 Liu 等<sup>[45]</sup>选取其中 9 个基因座进一步分析, 证实 GWA 研究中得到的脂代谢相关变异在中国的汉族人群中起重要作用, 且其中的 4 种突变体(rs326, rs1800588, rs3764261, rs4420638)与 HDL-C 水平相关。最近 Manichaikul 等<sup>[46]</sup>进行的同期组群 GWA 研究发现 CETP 突变体(rs247617)与 HDL-C 水平升高的关系极为密切。Sarzynski 等<sup>[47]</sup>对 GWA 研究为基础的 3 种候选基因(CETP、LIPC、LPL)进行检测, 发现 CETP 的一种突变体 rs3764261 对 HDL-C 水平变化的影响最为显著(表 2), 提示 CETP 基因的多种突变都能影响 HDL-C 水平, 可能成为相关疾病防治的重要靶点。

脂肪酸去饱和酶(fatty acid desaturase, FAD<sub>5</sub>)基因簇 FAD<sub>5</sub>1-2-3 可影响 HDL-C 水平(表 2), 该基因座的 SNPs 能调节 FAD1 和 FAD3 的表达, 二者表达增加导致 HDL-C 水平升高及 TGs 水平降低<sup>[48]</sup>。

由于 FAD<sub>5</sub> 与多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)生物合成途径相关, 饮食中的  $\omega$ -3 PUFA, 作为 FAD<sub>5</sub>1 的底物也可降低血浆中的 TGs, 增加 HDL-C, 有研究显示通过此机制还能降低肝脏 VLDL 和 TGs 水平<sup>[49]</sup>。此外, GWA 研究也对 ABCA1、LCAT、PLTP、LPL、LIPC、ApoA1-C3-A4-A5 等许多已知 HDL-C 相关基因进行了验证<sup>[50-51]</sup>, 有助于我们全面了解各个基因对 HDL-C 水平的影响。

血管生成素样蛋白 4(angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4)作为一种分泌蛋白, 能使 LPL 由具有催化活性的二聚体变为无活性的单聚体, 从而抑制 LPL 活性, 其在小鼠体内的过表达能引发严重的高甘油三酯血症。研究发现 ANGPTL4 的 E40K 变异体与低 TG、高 HDL 水平密切相关<sup>[52]</sup>(表 2)。ANGPTL4 也可作为血清中的一种激素, 通过 LPL 外的其他机制影响 HDL-C 水平。

还有研究发现肝细胞核因子 4 $\alpha$ (hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$ , HNF4 $\alpha$ )的一种低频非同义变异体 rs1800961 对 HDL-C 也有极其重要的影响<sup>[48]</sup>(表 2)。HNF4 $\alpha$  能调控多种脂质代谢相关基因的表达, 包括载脂蛋白、固醇合成酶及胆汁酸转运体等。小鼠 HNF4 $\alpha$  的靶基因突变降低 LDL-C 和 HDL-C 水平, 并导致小颗粒 HDL 及贫脂型的出现<sup>[53]</sup>; 人类 HNF4 $\alpha$  的靶基因突变引起 I 型青少年发病的成人型糖尿病(maturity onset diabetes in young, MODY)<sup>[54]</sup>,

I 型 MODY 是 II 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的一种早发性常染色体显性疾病, 患者血清 ApoA I、ApoA II 和 HDL-C 水平降低。

Aulchenko 等<sup>[55]</sup>的研究中发现, 2 种新型基因(CTCF-PRMT7 和 MADD-FOLH1)与 HDL-C 水平相关, 其多种 SNPs 都导致血浆 HDL-C 水平发生变化。GALNT2 基因编码 N-乙酰半乳糖氨基转移

酶 2 的合成, 也是 GWA 研究确定的一种新型 HDL 相关基因, 研究发现其首个内含子的 SNPs 与 HDL-C 和 TGs 水平相关<sup>[56]</sup>(表 2)。GALNT2 在脂质代谢中通过蛋白质糖基化间接影响 HDL-C 和 TGs。有研究表明, GALNT2 在肝脏中的过表达使 HDL-C 水平降低, 相反 GALNT2 敲除则剂量依赖性地使 HDL-C 水平增加<sup>[57]</sup>, 但其具体机制尚未阐明。

Table 2 SNPs associated with HDL-C levels in GWA studies

表 2 GWA 研究中 HDL-C 水平相关的 SNPs

相关 SNPs	所在染色体位置	基因	MAF	第一阶段样本量	P 值 *	参考文献
rs2144300	1q42	GALNT2	0.40	8656	$3 \times 10^{-14}$	[56]
rs6754295	2p24	ApoB	0.25	21412	$4 \times 10^{-8}$	[55]
rs10503669	8p21	LPL	0.10	20087	$4 \times 10^{-19}$	[56]
rs2197089			0.42	8656	$1 \times 10^{-11}$	[50]
rs6586891			0.34	8656	$2 \times 10^{-9}$	[50]
rs12678919			0.10	19794	$2 \times 10^{-34}$	[48]
rs2083637			0.26	21412	$5 \times 10^{-18}$	[55]
rs328			0.09	21312	$9 \times 10^{-23}$	[47, 51]
rs1883025	9q31	ABCA1	0.26	19371	$1 \times 10^{-19}$	[48]
rs3890182			0.13	21312	$3 \times 10^{-10}$	[55]
rs3905000			0.14	21412	$9 \times 10^{-13}$	[51]
rs4149268			0.36	19983	$1 \times 10^{-10}$	[50]
rs7395662	11p11	MADD-FOLH1	0.39	21412	$6 \times 10^{-11}$	[55]
rs174547	11q12	FAD <sub>s</sub> 1-2-3	0.33	40330	$2 \times 10^{-12}$	[48]
rs12225230	11q23	ApoA1-C3-A4-A5	0.18	16727	$6 \times 10^{-23}$	[51]
rs964184			0.14	19794	$1 \times 10^{-12}$	[48]
rs2338104	12q23~24	MMAB MVK	0.45	20055	$3 \times 10^{-8}$	[47]
rs10468017	15q21~23	LIPC	0.30	19794	$8 \times 10^{-23}$	[48]
rs4775041			0.33	20082	$3 \times 10^{-20}$	[56]
rs1532085			0.41	21412	$1 \times 10^{-35}$	[55]
rs1800588			0.21	21312	$2 \times 10^{-32}$	[47, 51]
rs7499892	16q13	CETP	0.15	16831	$1 \times 10^{-20}$	[51]
rs1532624			0.43	21412	$9 \times 10^{-94}$	[55]
rs1800775			0.49	21312	$1 \times 10^{-73}$	[47, 51]
rs173539			0.32	19794	$4 \times 10^{-75}$	[48]
rs1864163			0.20	12340	$7 \times 10^{-39}$	[56]
rs3764261			0.31	16728	$2 \times 10^{-57}$	[47]
rs9989419			0.35	15637	$3 \times 10^{-31}$	[56]
rs2271293	16q22	LCAT	0.11	31946	$9 \times 10^{-13}$	[48]
rs255049			0.22	4763	$3 \times 10^{-8}$	[51]
rs2156552	18q21	LIPG	0.15	20093	$6 \times 10^{-12}$	[56]
rs4939883			0.17	21412	$2 \times 10^{-11}$	[55]
rs405509	19p13	ANGPTL4	0.16	35151	$1 \times 10^{-8}$	[52]
rs7679	20q13	PLTP	0.19	40248	$4 \times 10^{-9}$	[48]
rs1800961	20q13	HNF4A	0.03	30714	$8 \times 10^{-10}$	[50]

\* 为 GWA 研究多步检测的联合 P 值( $P < 5 \times 10^{-8}$ ), 表中 SNP 与 HDL-C 水平均显著关联。

近期一项 GWA 研究<sup>[47]</sup>又得到 MVK 和 MMAB 2 种新型候选基因与 HDL-C 水平密切相关, 二者定位于染色体 12q23~24, MVK 编码甲羟戊酸激酶, 催化类异戊二烯生物合成途径的早期过程; MMAB 编码钴胺素腺苷转移酶, 在腺苷钴胺素合成中发挥作用. 研究中通过检测与已知基因的 AEI 相关性证明, 在此基因座处 MMAB 基因对 HDL-C 水平的影响更为显著(表 2), 但二者在 HDL 代谢中的确切功能还有待研究. 此外, MVK 和 MMAB 2 种基因都受固醇应答元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding proteins, SREBP)调控, 最新研究<sup>[58]</sup>已经证实 SREBPF 基因存在一种错义突变(P111L)能引起 HDL-C 水平的下降.

### 3 小 结

研究已经证实高 LDL-C 水平和低 HDL-C 水平都是引发 CAD 的主要诱因. 过去人们更多地将防治 CAD 的焦点放在降低 LDL-C 水平的研究上, 例如使用他丁类药物, 而流行病学研究表明 HDL-C 水平降低已经成为 CAD 发生的主要独立危险因素和显著特征, 提示 HDL-C 水平与 CAD 的发生密切相关. HDL-C 的影响因素有很多, 包括年龄、性别、吸烟、饮酒等“环境性”因素, 但遗传因素的影响占主导地位. 近年来, 随着 GWA 研究方法的引入, 使对遗传流行病的发病预测不再停留在传统的“环境性”因素分析, 而是通过对人体的全基因组分析, 找出可能导致今后发病的基因, 并结合“环境性”因素, 得出多种流行病的发病率, 为 HDL-C 水平相关的遗传因素研究, 尤其为多基因的遗传学研究提供了极大便利. 运用综合性的方法继续深入对 HDL-C 水平变化的关联性研究, 探索其遗传率的影响因素, 有助于全面了解影响 CAD 发生、发展的遗传基因, 对寻找防治新靶点及新途径将具有非常重要的意义.

### 参 考 文 献

- [1] Chapman M J, Assmann G, Fruchart J C, *et al.* Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid--a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin*, 2004, **20** (8): 1253-1268
- [2] 李传伟, 陈玉成, 曾 智. 高密度脂蛋白亚型分布同冠心病关系的研究进展. *心血管病学进展*, 2009, **30**(6): 930-934  
Li C W, Ch Y C, Zeng Z. *Adv Cardiovasc Dis*, 2009, **30**(6): 930-934
- [3] 唐朝克. 以 ABCA1 为靶点防治动脉粥样硬化. *中国动脉硬化杂志*, 2011, **19**(11): 6-11
- [4] 杨峻浩, 代小艳, 欧 翔, 等. 载脂蛋白 A- I 通过 PKA 信号途径影响 ABCA1 的表达与功能. *生物化学与生物物理进展*, 2007, **34**(6): 611-619  
Yang J H, Dai X Y, Ou X. *Prog Biochem Biophys*, 2007, **34**(6): 611-619
- [5] 莫中成, 廖端芳, 唐朝克. 普罗布考与高密度脂蛋白. *中国动脉硬化杂志*, 2008, **16**(10): 791-793  
Mo Z C, Liao D F, Tang C K. *Chin J Arterioscler*, 2008, **16**(10): 791-793
- [6] 肖 继, 廖端芳, 唐朝克. 胆固醇逆向转运与动脉粥样硬化的转基因动物研究进展. *岭南心血管病杂志*, 2010, **16**(1): 58-62  
Xiao J, Liao D F, Tang C K. *South China J Cardiovasc Dis*, 2010, **16**(1): 58-62
- [7] Kleber M E, Grammer T B, Marz W. [High-density lipoprotein (HDL) and cholesteryl ester transfer protein (CETP): role in lipid metabolism and clinical meaning]. *MMW Fortschr Med*, 2010, **152** (Suppl 2): 47-55
- [8] de Andrade F M, Silveira F R, Arsand M, *et al.* Association between -250G/A polymorphism of the hepatic lipase gene promoter and coronary artery disease and HDL-C levels in a Southern Brazilian population. *Clin Genet*, 2004, **65**(5): 390-395
- [9] Singh I M, Shishehbor M H, Ansell B J. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA*, 2007, **298** (7): 786-798
- [10] Kangas-Kontio T, Kakko S, Tamminen M, *et al.* Genome scan for loci regulating HDL cholesterol levels in Finnish extended pedigrees with early coronary heart disease. *Eur J Hum Genet*, 2010, **18**(5): 604-613
- [11] 胡炎伟, 唐朝克. 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 研究的最新进展. *生物化学与生物物理进展*, 2008, **35**(4): 373-379  
Hu Y W, Tang C K. *Prog Biochem Biophys*, 2008, **35**(4): 373-379
- [12] Guan J Z, Tamasawa N, Brunham L R, *et al.* A case of Tangier disease with a novel mutation in the C-terminal region of ATP-binding cassette transporter A1. *Am J Med Genet A* 2004, **130A**(4): 398-401
- [13] Santos R D, Asztalos B F, Martinez L R, *et al.* Clinical presentation, laboratory values, and coronary heart disease risk in marked high-density lipoprotein-deficiency states. *J Clin Lipidol*, 2008, **2**(4): 237-247
- [14] Qasim A, Rader D J. Human genetics of variation in high-density lipoprotein cholesterol. *Curr Atheroscler Rep*, 2006, **8**(3): 198-205
- [15] Alexander E T, Tanaka M, Kono M, *et al.* Structural and functional consequences of the Milano mutation (R173C) in human apolipoprotein A- I. *J Lipid Res*, 2009, **50**(7): 1409-1419
- [16] 赵庆伟, 申 萍, 张华, 等. 载脂蛋白 A I 基因启动子 G/A 置换多态性和饮酒的联合作用对凉山地区彝汉人群血浆载脂蛋白 A I 水平的影响. *中华病理学杂志*, 2000, **29**(5): 343-346  
Zhao Q, Shen P, Zhang H, *et al.* *Chin J Pathology*, 2000, **29**(5): 343-346
- [17] Peelman F, Verschelde J L, Vanloo B, *et al.* Effects of natural

- mutations in lecithin:cholesterol acyltransferase on the enzyme structure and activity. *J Lipid Res*, 1999, **40**(1): 59-69
- [18] von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. *Atherosclerosis*, 2006, **186**(2): 231-239
- [19] Klos K L, Kullo I J. Genetic determinants of HDL: Monogenic disorders and contributions to variation. *Curr Opin Cardiol*, 2007, **22**(4): 344-351
- [20] Pruneta V, Pulcini T, Lalanne F, *et al.* VLDL-bound lipoprotein lipase facilitates the cholesteryl ester transfer protein-mediated transfer of cholesteryl esters from HDL to VLDL. *J Lipid Res*, 1999, **40**(12): 2333-2339
- [21] Rahalkar A R, Giffen F, Har B, *et al.* Novel LPL mutations associated with lipoprotein lipase deficiency: two case reports and a literature review. *Can J Physiol Pharmacol*, 2009, **87**(3): 151-160
- [22] Sviridov D, Nestel P J. Genetic factors affecting HDL levels, structure, metabolism and function. *Curr Opin Lipidol*, 2007, **18**(2): 157-163
- [23] Boekholdt S M, Thompson J F. Natural genetic variation as a tool in understanding the role of CETP in lipid levels and disease. *J Lipid Res*, 2003, **44**(6): 1080-1093
- [24] de Grooth G J, Klerkx A H, Stroes E S, *et al.* A review of CETP and its relation to atherosclerosis. *J Lipid Res*, 2004, **45**(11): 1967-1974
- [25] Tall A R. The effects of cholesterol ester transfer protein inhibition on cholesterol efflux. *Am J Cardiol*, 2009, **104**(10 Suppl): 39E-45E
- [26] Hegele R A, Little J A, Vezina C, *et al.* Hepatic lipase deficiency. Clinical, biochemical, and molecular genetic characteristics. *Arterioscler Thromb*, 1993, **13**(5): 720-728
- [27] Brown R J, Rader D J. Lipases as modulators of atherosclerosis in murine models. *Curr Drug Targets*, 2007, **8**(12): 1307-1319
- [28] Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, *et al.* Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med*, 2002, **347**(24): 1916-1923
- [29] 姜维洁, 应雅韵, 倪培华. 肝脂酶启动子 250G/A 多态性与高密度脂蛋白胆固醇的关系. *诊断学理论与实践*, 2010, **9**(3): 242-246  
Jiang W J, Ying Y Y, Ni P H. *J Diagn Concepts Pract*, 2010, **9**(3): 242-246
- [30] Isaacs A, Sayed-Tabatabaei F A, Njajou O T, *et al.* The -514 C->T hepatic lipase promoter region polymorphism and plasma lipids: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**(8): 3858-3863
- [31] Boekholdt S M, Sacks F M, Jukema J W, *et al.* Cholesteryl ester transfer protein Taq1B variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13 677 subjects. *Circulation*, 2005, **111**(3): 278-287
- [32] Boes E, Coassin S, Kollerits B, *et al.* Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: a systematic in-depth review. *Exp Gerontol*, 2009, **44**(3): 136-160
- [33] Aouizerat B E, Engler M B, Natanzon Y, *et al.* Genetic variation of PLTP modulates lipoprotein profiles in hypoalphalipoproteinemia. *J Lipid Res*, 2006, **47**(4): 787-793
- [34] Engler M B, Pullinger C R, Malloy M J, *et al.* Genetic variation in phospholipid transfer protein modulates lipoprotein profiles in hyperalphalipoproteinemia. *Metabolism*, 2008, **57**(12): 1719-1724
- [35] Edmondson A C, Brown R J, Kathiresan S, *et al.* Loss-of-function variants in endothelial lipase are a cause of elevated HDL cholesterol in humans. *J Clin Invest*, 2009, **119**(4): 1042-1050
- [36] 史文元, 赵战芝, 肖东梅, 等. 汉族人群 ABCA1 基因 R219K 单核苷酸多态性分析. *实用预防医学*, 2009, **16**(4): 1057-1060  
Shi W Y, Zhao Z Z, Xiao D M, *et al.* *Pract Prev Med*, 2009, **16**(4): 1057-1060
- [37] 胡雷光, 朱立岳, 陈 坚, 等. 载脂蛋白 A5 基因 -3A/G 多态性对血脂代谢及其相关疾病的关系探讨. *检验医学*, 2011, **26**(9): 593-597  
Hu L G, Zhu L Y, Chen J, *et al.* *Laboratory Medicine*, 2011, **26**(9): 593-597
- [38] Pollex R L, Hegele R A. Genetic determinants of plasma lipoproteins. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007, **4**(11): 600-609
- [39] 尹瑞兴, 李依赖, 赖超强, 等. 载脂蛋白 A1/C3/A5 基因多态性和单体型与血脂水平的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2011, **19**(3): 244  
Yin R X, Li Y Y, Lai C Q, *et al.* *Chin J Arterioscler*, 2011, **19**(3): 244
- [40] Peloso G M, Demissie S, Collins D, *et al.* Common genetic variation in multiple metabolic pathways influences susceptibility to low HDL-cholesterol and coronary heart disease. *J Lipid Res*, 2010, **51**(12): 3524-3532
- [41] Aqeilan R I, Trapasso F, Hussain S, *et al.* Targeted deletion of Wwox reveals a tumor suppressor function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(10): 3949-3954
- [42] Pare G, Serre D, Brisson D, *et al.* Genetic analysis of 103 candidate genes for coronary artery disease and associated phenotypes in a founder population reveals a new association between endothelin-1 and high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Hum Genet*, 2007, **80**(4): 673-682
- [43] Rader D J. Molecular regulation of HDL metabolism and function: Implications for novel therapies. *J Clin Invest*, 2006, **116**(12): 3090-3100
- [44] Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, *et al.* A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science*, 2007, **316**(5830): 1491-1493
- [45] Liu Y, Zhou D, Zhang Z, *et al.* Effects of genetic variants on lipid parameters and dyslipidemia in a Chinese population. *J Lipid Res*, 2011, **52**(2): 354-360
- [46] Manichaikul A, Chen W M, Williams K, *et al.* Analysis of family- and population-based samples in cohort genome-wide association studies. *Hum Genet*, 2012, **131**(2): 275-287
- [47] Sarzynski M A, Jacobson P, Rankinen T, *et al.* Association of GWAS-based candidate genes with HDL-cholesterol levels before and after bariatric surgery in the Swedish obese subjects study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, **96**(6): E953-957
- [48] Kathiresan S, Willer C J, Peloso G M, *et al.* Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet* 2009, **41**(1): 56-65
- [49] Buriillo E, Martin-Fuentes P, Mateo-Gallego R, *et al.* Omega-3 fatty

- acids and HDL. How do they work in the prevention of cardiovascular disease?. *Curr Vasc Pharmacol*, 2012, **10** (4): 432-441
- [50] Dumitrescu L, Carty C L, Taylor K, *et al.* Genetic determinants of lipid traits in diverse populations from the population architecture using genomics and epidemiology (PAGE) study. *PLoS Genet*, 2011, **7**(6): e1002138
- [51] Edmondson A C, Braund P S, Stylianou I M, *et al.* Dense genotyping of candidate gene loci identifies variants associated with high-density lipoprotein cholesterol. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, **4**(2): 145-155
- [52] Nettleton J A, Volcik K A, Hoogeveen R C, *et al.* Carbohydrate intake modifies associations between ANGPTL4 [E40K] genotype and HDL-cholesterol concentrations in White men from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis*, 2009, **203**(1): 214-220
- [53] Yin L, Ma H, Ge X, *et al.* Hepatic hepatocyte nuclear factor 4alpha is essential for maintaining triglyceride and cholesterol homeostasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, **31**(2): 328-336
- [54] Pearson E R, Pruhova S, Tack C J, *et al.* Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia*, 2005, **48**(5): 878-885
- [55] Aulchenko Y S, Ripatti S, Lindqvist I, *et al.* Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts. *Nat Genet*, 2009, **41**(1): 47-55
- [56] Willer C J, Sanna S, Jackson A U, *et al.* Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet*, 2008, **40**(2): 161-169
- [57] Tai E S, Sim X L, Ong T H, *et al.* Polymorphisms at newly identified lipid-associated loci are associated with blood lipids and cardiovascular disease in an Asian Malay population. *J Lipid Res*, 2009, **50**(3): 514-520
- [58] Kotzka J, Knebel B, Janssen O E, *et al.* Identification of a gene variant in the master regulator of lipid metabolism SREBP-1 in a family with a novel form of severe combined hypolipidemia. *Atherosclerosis*, 2011, **218**(1): 134-143

## New Research Advances in Genetics Associated With High-density Lipoprotein Cholesterol\*

LIU Xiao-Yan<sup>1,2)\*\*</sup>, LU Qian<sup>1)\*\*</sup>, CHEN Wu-Jun<sup>1,3)</sup>, TANG Chao-Ke<sup>\*\*\*</sup>

<sup>1)</sup> *Institute of Cardiovascular Disease, Key Laboratory for Atherosclerology of Hunan Province, Life Science Research Center, University of South China, Hengyang 421001, China;*

<sup>2)</sup> *Department of Physiology, Yi-yang Medical College, Yiyang 413000, China;*

<sup>3)</sup> *Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang 421001, China )*

**Abstract** Since the inverse relationship between plasma high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels and the risk of coronary artery disease (CAD) have been well-established, it has always been a hot spot on how to regulate HDL-C levels for the treatment of CAD-related disease. High and low HDL levels are closely related to its own production and metabolism, which are primarily determined by corresponding regulatory genes. It has been suggested that plasma HDL-C levels have a strong inherited basis with heritability estimates of 40% ~ 60%, showing the great significance in discussing variants causes associated with HDL-C levels. Candidate gene, genome-wide linkage, and most recently genome-wide association (GWA) studies have identified several genetic variations for plasma HDL-C levels. However, the functional role of some variants remains unknown, and they do not always have relation to the risk of CAD. This review will be summarized on the structure of HDL, its metabolism and production, as well as the genetic causes of high and low HDL-C. Notably, recent genetic findings from candidate gene and the GWA studies will be the focus of this text aiming at elucidating the important genetic factors affecting HDL-C concentrations. Comprehensive study on genetics conferring to high and low HDL-C levels using integrative approaches is essential to reveal their relationships with CAD and explore novel pathways on the treatment of CAD.

**Key words** high-density lipoprotein cholesterol, coronary artery disease, genetic factors

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2012.00140

---

\* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (81170278, 81070220).

\*\*These authors contributed equally to this work.

\*\*\*Corresponding author.

Tel: 86-734-8281853, E-mail: tchaoke@yahoo.com.cn

Received: March 20, 2012 Accepted: April 25, 2012