

C反应蛋白基因多态性与低高密度脂蛋白胆固醇的关联研究

庄乾¹,姚应水³,沈冲²,陈道天²,杨松^{1*}

¹江苏大学附属宜兴市人民医院心内科,江苏 宜兴 214200;²南京医科大学公共卫生学院流行病学系,江苏 南京 211166;³皖南医学院公共卫生学院流行病与卫生统计学系,安徽 芜湖 241000

[摘要] 目的:探讨C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)基因多态性与高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低的关系。方法:采用整群抽样的方法,在2009年纳入宜兴市官林和徐舍两个镇社区居民4 156例为研究对象,收集一般人群资料并进行体格检查;抽取早晨空腹外周血检测血脂等生化指标。应用TaqMan探针技术对CRP基因4个标签单核苷酸多态性(tagSNPs)进行基因分型。采用多因素Logistic回归分析CRP基因与HDL-C降低的关系。结果:超敏CRP(hs-CRP)水平在rs1205和rs876537位点不同基因型之间均有显著差异($P < 0.001$)。Rs876537和rs1205与HDL-C降低有显著关联,隐性模型有统计学意义。在hs-CRP升高组(≥ 1.0 mg/L)中,rs1205和rs876537隐性模型与HDL-C降低有显著关联。在hs-CRP正常组中,rs10737175位点的变异与HDL-C降低有关。在女性人群中,rs10737175、rs1205和rs876537 TT基因型携带者发生HDL-C降低的风险均显著高于CC/CT基因型携带者,女性rs10737175 TT基因型携带者HDL-C的水平显著低于CC+CT基因型携带者。结论:CRP与HDL-C水平存在负相关,CRP基因3个多态位点rs1205、rs10737175和rs876537变异与HDL-C降低显著关联,尤其在女性人群中更值得关注。

[关键词] C反应蛋白;基因多态性;高密度脂蛋白胆固醇

[中图分类号] R589.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)06-774-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20180611

Association study of C - reactive protein gene polymorphisms with low High - density lipoprotein cholesterol

Zhuang Qian¹, Yao Yingshui³, Shen Chong², Chen Xiaotian², Yang Song^{1*}

¹Department of Cardiology, Affiliated Yixing People's Hospital of Jiangsu University, Yixing 214200; ²Department of Epidemiology, School of Public Health, NMU, Nanjing 211166; ³Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Wannan Medical college, Wuhu 241000, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the association of C - Reactive Protein (CRP) gene polymorphisms with low high - density lipoprotein cholesterol. **Methods:** Subjects were recruited by epidemiological cluster sampling in 2009 from Guanlin and Xushe town of Yixing city, and 4156 individuals were confirmed for final analysis. All subjects had completed physical examination and extracted of peripheral blood tests on an empty stomach blood lipids and other biochemical indicators in the morning. TaqMan probe method for four CRP gene SNPs genotyping. Multiple logistic regression was applied to further evaluate relationships between the SNPs and low-HDL-C. **Results:** The levels of hsCRP were significantly different among rs1205 and rs876537 genotypes, $P < 0.001$. Rs876537 and rs1205 were significantly associated with decreased HDL-C, and the recessive model was statistically significant. The polymorphisms of rs1205 and rs876537 were significantly associated with low - HDL - C in the hs - CRP ≥ 1.0 mg/L group. Rs10737175 variation was significantly associated with low HDL-C in the hs-CRP normal group. Female with rs1205, rs10737175, rs876537 TT genotype were more likely to suffer from low - HDL - C. Female with rs10737175 TT genotype had a lower HDL-C level than CC+TT carriers. **Conclusions:** CRP polymorphisms were negatively associated with low - HDL - C level. The CRP gene rs1205, rs1073715 and rs876537 variations were associated with a significant reduction of HDL-C, and the association deserves more attention in the female population especially.

[Key words] C-reactive protein; polymorphisms; high density lipoprotein cholesterol

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(06):774-780]

[基金项目] 国家自然科学基金(81573232)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: staff052@yxph.com

高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL),主要在肝脏和小肠合成,由载脂蛋白A、磷脂和胆固醇组成,参与胆固醇的逆向转运,具有抗动脉粥样硬化的作用^[1]。代表HDL水平的HDL-C(即HDL所含胆固醇含量)升高与冠心病(coronary heart disease, CHD)发病呈负相关,低水平HDL-C是动脉粥样硬化发生的危险因素^[2]。流行病学研究发现,HDL-C每增加1 mg/dL,CHD的发病风险降低2%~3%^[3];HDL-C每升高0.026 mmol/L,心血管病病死率下降3.7%~4.7%^[4]。因此,探讨HDL-C降低的影响因素,对临床提高CHD治愈率及改善预后具有十分重要的意义。

C-反应蛋白(c-reactive protein, CRP)由CRP基因编码(1q23.2),是一种在机体受到感染或组织损伤时,血浆浓度急剧上升的蛋白质(急性期蛋白),可作为炎症筛查的标志物。CRP NHLBI FHS研究发现遗传因素能解释血清CRP水平变化原因的35%~40%^[5]。CRP基因rs3091244,rs3093059位点的变异与CRP水平的升高呈正相关^[6]。在服用罗素伐他汀药物患者中,rs1205 C>T变异与超敏CRP(hs-CRP)存在剂量效率关系^[7]。前期研究发现,在中国汉族人群中,CRP基因rs876537 T>C突变在缺血性卒中患者中与hs-CRP的水平升高相关^[8]。这些结果提示CRP水平受CRP基因多态性的影响。流行病学调查及临床研究发现,CRP水平与血脂水平密切相关^[9],既往研究报道CRP基因变异与HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的升高有显著关联^[10],而CRP基因多态性是否与HDL-C水平降低有关未见人群研究报道。本研究通过分析CRP基因多态性与HDL-C降低的关系,以期对HDL-C水平降低的分子机制及其在心血管疾病中的作用研究提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象

采用流行病学整群抽样的方法,于2009年以宜兴市官林和徐舍两个镇社区人群为研究对象,最终纳入研究对象4 156例,收集一般人群资料、体格检查和血生化检测数据。

排除既往诊断为CHD、慢性肾功能不全、肝功能不全、曾经服用或者正在服用降低(调节)血脂药物的对象。

1.2 方法

1.2.1 流行病学调查和体格检查

采用统一的调查问卷收集研究对象性别、年

龄、婚姻、职业、吸烟史、饮酒史、家族史等资料。体格检查由培训合格的调查员完成,并详细记录血压、身高、体重。

1.2.2 实验室检测

所有研究对象于上午9点之前抽取空腹5 mL抗凝血和促凝血,2 h内常温3 000 r/min离心10 min,于当日在宜兴市人民医院检验科完成检测。所有生化指标均由SIEMENS全自动生化分析仪检测,检测指标包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、LDL-C、HDL-C水平和hs-CRP水平。每日测量前均进行标准品标定,严格质量控制。

1.2.3 基因组DNA提取

现场采集空腹静脉血5 mL于EDTA抗凝管,在24 h内3 500 r/min离心10 min,分装血浆于1.5 mL EP管。剩余血样留存于采血管内于-20 °C冻存。DNA提取采用酚氯仿法。

1.2.4 SNP选择及分型

采用基于连锁不平衡和功能位点预测相结合的策略,按少见等位基因频率(MAF)>0.05和 $r^2>0.8$ 选择标签单核苷酸多态性(tagSNP),结合已报道与hs-CRP水平变化相关的SNPs;另外,生物学信息功能预测(<https://snpinfo.niehs.nih.gov/>)显示,rs1205和rs876537分别位于CRP基因3'非编码区(3' UTR)和3'非编码外显子区(<http://www.ensembl.org/>),rs876537位于转录因子结合位点,具有重要生物学功能。最终4个tagSNPs(rs1205、rs1073715、rs876537、rs2808630)纳入分析。分别设计聚合酶链式反应(PCR)引物和TaqMan探针,进行实时荧光PCR扩增。PCR扩增在ABI 9700 PCR仪上完成,结果在ABI 7900荧光定量PCR仪上读取,实验数据通过SDS 2.3软件分析整理。

1.2.5 计算和判定标准

HDL-C降低型血脂异常标准参考《中国成人血脂异常防治指南》^[11]。本研究定义HDL-C<1.04 mmol/L为降低。

1.3 统计学方法

本研究数据采用SPSS15.0进行统计分析。符合正态分布的连续型变量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类变量以频数和构成比表示。Hardy-Weinberg平衡检验(HWE)采用卡方检验。不同基因型之间HDL-C水平(连续型变量)比较用独立样本的非参数检验。多因素Logistic回归模型分析CRP基因位点rs1205、rs1073715、rs876537、rs2808630的变异与HDL-C降低的关系,计算比数比(OR)及

95%可信区间(CI)。以双侧 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群基本特征

本研究共纳入 4 156 例对象,其中 HDL-C 水平

降低者(降低组)和正常者(正常组)分别为 613 例和 3 543 例。性别、体质指数(BMI)、TC、TG 和 LDL-C 在两组人群分布显著不同。正常组的 BMI、TG 显著低于降低组,而 LDL-C、TC 水平显著高于降低组, P 均 < 0.001 。两组对象的年龄、吸烟史、饮酒史、年龄和血压水平均无显著差异 ($P > 0.05$, 表1)。

表1 正常 HDL-C 和低 HDL-C 人群的基本特征
Table 1 The characteristics of normal and low HDL-C group

变量	分组	正常 HDL-C (n=3 543)	低 HDL-C (n=613)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)		60.48 ± 10.64	60.14 ± 11.08	0.74	0.458
性别[n(%)]	男	1 403(39.6)	285(46.5)	10.30	0.001
	女	2 140(60.4)	328(53.5)		
SBP(mm Hg)		133.14 ± 15.98	132.57 ± 14.93	0.82	0.41
DBP(mmHg)		83.14 ± 8.66	82.79 ± 8.48	0.93	0.35
BMI(kg/m ²)		24.02 ± 3.38	25.03 ± 3.19	6.91	<0.001
TC(mmol/L)		4.95 ± 1.00	4.33 ± 0.97	14.06	<0.001
TG(mmol/L)		1.55 ± 1.17	2.42 ± 2.00	10.41	<0.001
LDL(mmol/L)		2.79 ± 0.80	2.35 ± 0.76	12.51	<0.001
吸烟[n(%)]	是	844(23.8)	153(25.0)	0.37	0.543
	否	2 699(76.2)	460(75.0)		
饮酒[n(%)]	是	749(21.1)	140(22.8)	0.90	0.344
	否	2 794(78.9)	473(77.2)		

2.2 不同 CRP 基因型 hs-CRP 水平的比较

CRP 基因 4 个位点等位基因型频率分布均符合 Hardy - Wenberg 平衡。hs - CRP 水平在 rs1205 和 rs876537 位点 3 种不同基因型 CC、CT、TT 之间均有显著差异,趋势性检验有统计学意义 (P 均 < 0.001)。hs-CRP 水平在 rs10737175 和 rs2808630 位点 CC、CT、TT 基因型携带者间无统计学差异(表2)。

2.3 CRP 基因多态性与 HDL-C 水平降低关联性分析

Logistic 回归分析结果显示,rs1205 和 rs876537 与 HDL-C 水平降低显著相关,隐性模型有统计学意义,校正年龄、性别、吸烟和饮酒因素后,OR 值(95% CI) 分别为 1.374 (1.114~1.694) 和 1.322 (1.071~1.631), P 均 < 0.01 (表3)。

2.4 hs-CRP 升高与 HDL-C 降低的关联分析

依据美国疾病预防控制中心(CDC)与美国心脏协会(AHA)对超敏 CRP 水平进行心血管病危险分类的标准,以 < 1.0 mg/L 为相对低危险, ≥ 1.0 mg/L 为中高危险^[12]。故本研究以 1.0 mg/L 为切值,分为 hs-CRP 升高组和正常组,分析 hs-CRP 水平与 HDL-C 降低的关系。在 hs-CRP 升高组中,rs1205 和 rs876537

表2 CRP 不同基因型 hs-CRP 水平的比较

Table 2 Comparison of hs - CRP level among different CRP genotypes

SNPs	基因型	hs-CRP(mg/L) ^a	F 值	P 值
rs10737175	CC(n=2 210)	0.85(0.43, 1.78)	0.21	0.647
	CT(n=1 353)	0.86(0.42, 1.84)		
	TT(n=223)	0.88(0.45, 1.73)		
	P_{trend}	0.647		
rs1205	CC(n=1 258)	0.75(0.38, 1.50)	56.31	<0.001
	CT(n=1 857)	0.87(0.44, 1.91)		
	TT(n=667)	1.09(0.55, 2.21)		
	P_{trend}	<0.001		
rs2808630	TT(n=2 624)	0.88(0.43, 1.84)	0.93	0.628
	TC(n=1 061)	0.83(0.43, 1.70)		
	CC(n=99)	0.80(0.39, 1.77)		
	P_{trend}	0.355		
rs876537	CC(n=1 248)	0.74(0.38, 1.50)	57.96	<0.001
	CT(n=1 863)	0.87(0.43, 1.91)		
	TT(n=674)	1.09(0.57, 2.21)		
	P_{trend}	<0.001		

a: hs-CRP 不符合正态分布,故用中位数及四分位间距表示。

表3 CRP基因多态性与HDL-C降低的关联分析
Table 3 Association analysis of CRP polymorphisms with low-HDL-C

SNPs	分组	WT/HT/MT	OR(95% CI) ^a		
			相加模型	显性模型	隐性模型
rs10737175	HDL-C正常	CC/CT/TT	1.030(0.895~1.185)	0.973(0.818~1.159)	1.324(0.951~1.843)
	HDL-C降低	2046/1293/204	<i>P</i> =0.68	<i>P</i> =0.761	<i>P</i> =0.096
rs1205	HDL-C正常	CC/CT/TT	1.115(0.986~1.260)	1.014(0.844~1.218)	1.374(1.114~1.694)
	HDL-C降低	1166/1759/614	<i>P</i> =0.082	<i>P</i> =0.882	<i>P</i> =0.003
rs2808630	HDL-C正常	TT/TC/CC	1.070(0.911~1.257)	1.087(0.904~1.306)	1.042(0.616~1.762)
	HDL-C降低	2455/993/93	<i>P</i> =0.409	<i>P</i> =0.376	<i>P</i> =0.879
rs876537	HDL-C正常	CC/CT/TT	1.088(0.963~1.230)	0.988(0.823~1.186)	1.322(1.071~1.631)
	HDL-C降低	1158/1761/623	<i>P</i> =0.177	<i>P</i> =0.896	<i>P</i> =0.009

WT:野生型;HT:杂合型;MT:突变型;a:校正年龄、性别、吸烟和饮酒。

与HDL-C降低有显著关联,隐性模型有统计学意义,校正年龄、性别、吸烟和饮酒因素后,OR值(95% CI)分别为1.47(1.10~1.98)和1.4(1.04~1.88),*P*值分别为0.01、0.03。在hs-CRP正常组中,rs10737175位点TT基因型携带者发生HDL-C降低的风险显著高于CT/TT基因型携带者,调整的OR值(95% CI)为1.85(1.16~2.95),*P*值为0.01(表4)。

2.5 分层分析

按性别进行分层分析,在女性人群中,rs10737175、rs1205和rs876537位点TT基因型携带者发生HDL-C降低的风险均显著高于CC/CT基因型携带者,校正年龄、性别、吸烟和饮酒因素后,OR值(95% CI)分别为1.588(1.017~2.479)、1.454(1.099~1.922)和1.414(1.068~1.871),*P*均<0.05(表5)。

表4 不同hs-CRP水平CRP基因多态性与HDL-C降低关系的分层分析
Table 4 Stratification analysis of CRP polymorphisms with low-HDL-C in different hs-CRP level

hs-CRP分组	SNPs	WT/HT/MT	OR(95% CI) ^a		
			相加模型	显性模型	隐性模型
升高组	rs10737175	CC/CT/TT	0.9(0.73~1.12)	0.87(0.67~1.13)	0.95(0.55~1.64)
		970/619/98	<i>P</i> =0.35	<i>P</i> =0.29	<i>P</i> =0.86
	rs1205	CC/CT/TT	1.1(0.91~1.32)	0.89(0.67~1.18)	1.47(1.1~1.98)
		480/848/357	<i>P</i> =0.32	<i>P</i> =0.42	<i>P</i> =0.01
	rs2808630	TT/TC/CC	1.1(0.87~1.41)	1.11(0.84~1.46)	1.21(0.55~2.66)
		1174/472/40	<i>P</i> =0.42	<i>P</i> =0.46	<i>P</i> =0.64
rs876537	CC/CT/TT	1.07(0.89~1.29)	0.89(0.67~1.18)	1.4(1.04~1.88)	
	478/850/359	<i>P</i> =0.45	<i>P</i> =0.41	<i>P</i> =0.03	
正常组	rs10737175	CC/CT/TT	1.18(0.95~1.46)	1.09(0.83~1.43)	1.85(1.16~2.95)
		1240/734/125	<i>P</i> =0.13	<i>P</i> =0.53	<i>P</i> =0.01
	rs1205	CC/CT/TT	1.13(0.93~1.37)	1.12(0.85~1.49)	1.26(0.89~1.8)
		778/1009/310	<i>P</i> =0.21	<i>P</i> =0.41	<i>P</i> =0.19
	rs2808630	TT/TC/CC	1.09(0.85~1.39)	1.11(0.83~1.47)	1.12(0.52~2.4)
		1450/589/59	<i>P</i> =0.49	<i>P</i> =0.49	<i>P</i> =0.77
	rs876537	CC/CT/TT	1.09(0.9~1.32)	1.05(0.8~1.39)	1.24(0.87~1.76)
		770/1013/315	<i>P</i> =0.39	<i>P</i> =0.73	<i>P</i> =0.24

hs-CRP分组以1.0 mg/L为切值,分为升高组和正常组;WT:野生型;HT:杂合型;MT:突变型;a:校正年龄、性别、吸烟和饮酒。

表5 不同性别CRP基因多态性与HDL-C降低关系的分层分析
Table 5 Stratification analysis of CRP polymorphisms and low-HDL-C in different gender

SNPs	性别	分组	WT/HT/MT	OR(95% CI) ^a		
				相加模型	显性模型	隐性模型
rs10737175	男	HDL-C正常	804/503/96	0.957(0.779~1.176)	0.902(0.695~1.170)	1.126(0.694~1.826)
		HDL-C降低	171/92/22	<i>P</i> =0.675	<i>P</i> =0.436	<i>P</i> =0.631
	女	HDL-C正常	1242/790/108	1.099(0.907~1.330)	1.037(0.820~1.312)	1.588(1.017~2.479)
		HDL-C降低	187/116/25	<i>P</i> =0.335	<i>P</i> =0.524	<i>P</i> =0.042
rs1205	男	HDL-C正常	481/678/244	1.067(0.890~1.278)	0.971(0.742~1.269)	1.285(0.936~1.765)
		HDL-C降低	100/124/60	<i>P</i> =0.485	<i>P</i> =0.828	<i>P</i> =0.121
	女	HDL-C正常	685/1081/370	1.161(0.982~1.372)	1.057(0.822~1.359)	1.454(1.099~1.922)
		HDL-C降低	101/150/77	<i>P</i> =0.080	<i>P</i> =0.667	<i>P</i> =0.009
rs2808630	男	HDL-C正常	961/401/40	0.995(0.782~1.266)	1.012(0.769~1.332)	0.852(0.377~1.926)
		HDL-C降低	195/83/7	<i>P</i> =0.966	<i>P</i> =0.929	<i>P</i> =0.700
	女	HDL-C正常	1494/592/53	1.135(0.914~1.409)	1.149(0.897~1.472)	1.224(0.616~2.434)
		HDL-C降低	219/99/10	<i>P</i> =0.252	<i>P</i> =0.271	<i>P</i> =0.563
rs876537	男	HDL-C正常	474/680/249	1.033(0.862~1.237)	0.937(0.717~1.225)	1.220(0.887~1.678)
		HDL-C降低	101/125/59	<i>P</i> =0.727	<i>P</i> =0.634	<i>P</i> =0.221
	女	HDL-C正常	684/108195/374	1.140(0.965~1.347)	1.037(0.807~1.333)	1.414(1.068~1.871)
		HDL-C降低	102/150/76	<i>P</i> =0.123	<i>P</i> =0.776	<i>P</i> =0.015

WT:野生型;HT:杂合型;MT:突变型;a:校正年龄、吸烟和饮酒。

2.6 不同CRP基因型HDL-C水平比较

Kolmogorov-Smirnov 检验结果显示,HDL-C水平不服从正态性分布($Z=0.048, P < 0.001$)。经过数据转换后,HDL-C水平仍不服从正态性分布,故不同CRP基因型间HDL-C水平比较采用非参数检验。检验结果显示,在总人群中,不同CRP基因型间HDL-C水平无统计学差异。而在女性人群中,rs10737175位点TT基因型携带者HDL-C水平[1.300(1.080, 1.515)mmol/L]显著低于CC+CT基因型携带者[1.350(1.150, 1.550)mmol/L], $Z=2.111, P=0.035$ (表6)。

3 讨论

近年来,流行病学研究已证实脂质代谢异常(高TG、高LDL-C、低HDL-C)是重要的心血管疾病危险因素,有效干预血脂异常能显著降低心血管疾病的发病风险^[13]。既往研究报道提示,HDL-C对动脉血管壁有直接的保护作用,能促进动脉粥样硬化斑块的消退^[14],并发现HDL-C较LDL-C能更好地预测CHD的发病风险^[15]。国内一项研究显示,吸烟等

环境暴露因素能使HDL-C水平降低5.7%左右^[16],但相关机制并没有详细阐述。

本研究分析CRP基因4个TagSNPs与HDL-C降低的关系。研究结果显示,hs-CRP水平在rs1205和rs876537 CC、CT、TT基因型之间有线性趋势性关系;rs1205和rs876537位点的变异能增加HDL-C水平降低的风险;另外,在hs-CRP升高组中,rs1205和rs876537与HDL-C降低有显著关联。在女性人群中,rs10737175、rs1205和rs876537 TT基因型携带者发生HDL-C降低的风险均显著高于CC/CT基因型携带者。

许多大规模临床研究已充分证实LDL-C在CHD发生发展中的重要作用^[17]。但是迄今最有效降低LDL-C的治疗也只能减少1/3冠脉事件的发生。基于此,我国最新的血脂异常防治指南中提出,对于LDL-C、HDL-C等血脂水平超出目标值的任何人均应采取措施^[11],其中对于HDL-C降低的治疗方式只提到戒烟、适度饮酒、运动和减轻体重等生活方式的改变。近年来,基因遗传变异与HDL-C水平的关系研究逐渐成为热点^[18]。HDL-C水平的变

表6 不同性别CRP基因型的HDL-C水平比较
Table 6 Comparison of HDL-C level among CRP genotypes in different gender

SNPs	基因型	HDL-C水平 [mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]		
		总人群(n=4 156)	男(n=1 688)	女(n=2 468)
rs10737175	CC+CT(n=2 404+1 501)	1.330(1.140, 1.560)	1.310(1.110, 1.573)	1.350(1.150, 1.550)
	TT(n=251)	1.310(1.100, 1.530)	1.330(1.100, 1.540)	1.300(1.080, 1.515)
	Z值	1.661	0.096	2.111
	P值	0.097 ^a	0.924 ^b	0.035 ^b
rs1205	CC+CT(n=1 367+2 033)	1.330(1.140, 1.560)	1.320(1.120, 1.570)	1.340(1.160, 1.550)
	TT(n=751)	1.320(1.100, 1.540)	1.290(1.090, 1.570)	1.340(1.120, 1.540)
	Z值	1.637	0.716	1.465
	P值	0.102 ^a	0.474 ^b	0.143 ^b
rs2808630	CC+CT(n=2 869+1 175)	1.330(1.130, 1.558)	1.310(1.110, 1.570)	1.350(1.115, 1.550)
	TT(n=110)	1.305(1.110, 1.562)	1.350(1.110, 1.590)	1.290(1.110, 1.510)
	Z值	0.763	0.415	1.372
	P值	0.446 ^a	0.678 ^b	0.17 ^b
rs876537	CC+CT(n=1 361+2 036)	1.140(1.330, 1.560)	1.320(1.120, 1.570)	1.340(1.160, 1.550)
	TT(n=758)	1.320(1.110, 1.550)	1.300(1.100, 1.588)	1.335(1.120, 1.540)
	Z值	1.284	0.225	1.424
	P值	0.199 ^a	0.822 ^b	0.154 ^b

a:校正年龄、性别、吸烟和饮酒;b:校正年龄、吸烟和饮酒。

化约50%是由遗传因素决定^[19]。因此,开展与HDL-C水平降低有关的遗传关联研究,将有助于发现与HDL-C水平降低的遗传易感位点,为脂代谢异常的分子机制研究提供线索。本研究首次发现,CRP基因rs1205和rs876537位点的变异显著增加人群HDL-C降低型血脂异常的发生风险。

国内外前瞻性流行病学研究报道,TG、LDL-C、HDL-C异常与CRP异常独立相关^[10]。有研究显示,与对照组相比,高TG和低HDL-C患者存在较高的炎症状态,并且进一步提出TG与CRP水平呈正相关,HDL-C与CRP水平呈负相关,尤其在BMI<24 kg/m²人群中,相关性更强^[14]。在菲律宾女性人群中开展的全基因组关联研究发现,rs876537是血清CRP水平变化的一个遗传易感位点^[20]。本研究结果显示,在女性人群中CRP基因变异与HDL-C降低的关联有统计学意义,提示该关联在女性人群心血管疾病中的作用更值得关注,结果仍需进行功能研究加以验证。

临床研究报道,rs1205 CC基因型诱发CHD的概率较TT基因型高^[21],同时发现rs1205的变异影响hs-CRP水平^[22],与本研究结果一致。另外,根据不同hs-CRP水平分层分析发现,CRP基因rs1205、rs876537和rs10737175位点变异与HDL-C水平降低有关。这些结果提示,CRP基因变异影响HDL-C

水平降低的原因,可能与CRP基因变异影响hs-CRP水平有关。具体机制有待进一步研究。

本研究中对象均来自于宜兴两个乡镇的社区人群,生活方式、饮食习惯无明显差异性,HDL-C水平正常组和降低组具有较好的可比性。相关结果尚有待于在其他人群中进行重复验证。本研究重点旨在分析CRP基因与HDL-C降低的关系,限于篇幅,没有系统探讨与其他血脂指标的关系。

本研究首次在中国汉族人群探讨CRP基因变异和低HDL-C型血脂异常的关系,研究结果将有助于为阐明HDL-C代谢调控机制提供新的理论依据,并可为HDL-C异常相关的心血管疾病的药物干预提供新的靶点。

[参考文献]

- [1] 朱满,景伟,涂建成. 高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(4): 315-318
- [2] Tehrani DM, Gardin JM, Yanez D, et al. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein-cholesterol with incident coronary heart disease: cardiovascular Health Study [J]. Atherosclerosis, 2013, 231(2):246-251
- [3] Gotto AM. High-density lipoprotein cholesterol and tri-

- glycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease [J]. *American Heart Journal*, 2002, 144(6):33-42
- [4] 韩 婕. 对升高血浆高密度脂蛋白胆固醇水平的新认识[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(2):99-101
- [5] 赵 磊. CHD患者C-反应蛋白+1444C/T基因变异的研究[J]. *中国老年学杂志*, 2005, 6(25):637-640
- [6] 苏德永. CRP基因变异与hs-CRP的关系及与缺血性脑卒中的相关性分析[J]. *成都医学院学报*, 2013, 6(6):711-713
- [7] Hu M, Lee MHK, Mak VWL, et al. Effect of central obesity, low high-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein polymorphisms on C-reactive protein levels during treatment with rosuvastatin (10 mg daily) [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(11):1588-1593
- [8] 姜玉章, 沈 冲, 李前辉, 等. C反应蛋白基因多态性与缺血性脑卒中患者血浆高敏C反应蛋白水平的相关性[J]. *中华老年医学杂志*, 2014, 4(33):337-341
- [9] Tang L, Peng H, Xu T, et al. Association of biomarkers of inflammation with dyslipidemia and its components among Mongolians in China [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e89023
- [10] Wei W, Yang S, Qiu Y, et al. CRP gene polymorphism contributes genetic susceptibility to dyslipidemia in Han Chinese population [J]. *Molecular Biology Reports*, 2014, 41(4):2335-2343
- [11] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版) [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10):937-953
- [12] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for health-care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2003, 107(3):499-511
- [13] 舒 燕. 甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇与炎症的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(2):125-130
- [14] Ronsein GE, Vaisar T. Inflammation, remodeling, and other factors affecting HDL cholesterol emux [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(1):52-59
- [15] Bilhorn KR, Luo Y, Lee BT, et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiovascular disease in United States adults [J]. *The American Journal of Cardiology*, 2012, 110(10):1464-1467
- [16] 罗甜甜, 孙海阁, 习 丹, 等. 吸烟影响高密度脂蛋白代谢致动脉粥样硬化的新机制[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(2):149-151
- [17] Study of the effectiveness Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomized trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9753):1658-1669
- [18] Yang DY, Tian JH, Zhang X, et al. The polymorphic CAG repeat in exon 1 of androgen receptor is associated with level of HDL-C cholesterol and hypertension in Chinese middle-aged and elderly men [J]. *Clin Endocrinol*, 2017, 87(1):29-34
- [19] 郭雅欣, 裴晓婷, 王 黎, 等. PRDM16基因4和SNPs位点与血脂异常的关系及其交互作用研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(8):651-655
- [20] Wu Y, McDade TW, Kuzawa CW, et al. Genome-wide association with C-reactive protein levels in CLHNS: evidence for the CRP and HNF1A loci and their interaction with exposure to a pathogenic environment [J]. *Inflammation*, 2012, 35(2):574-583
- [21] Liu ZY, Wang ZD, Li LZ, et al. Association of CRP gene polymorphisms with CRP levels, frailty and co-morbidity in an elderly Chinese population: results from RuLAS [J]. *Age and Ageing*, 2016, 45(3):360-365
- [22] Shangwei Z, Yingqi W, Jiang X, et al. Serum high-sensitive C-reactive protein level and CRP genetic polymorphisms are associated with abdominal aortic aneurysm [J]. *Ann Vasc Surg*, 2017, 11(45):186-192

[收稿日期] 2018-01-23