

CETP 基因多态性与冠心病患者他汀类药物调脂疗效的研究进展

孙金燕 朱航

摘要 胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)对胆固醇酯在 HDL-C 与富含载脂蛋白 B 之间的交换起重要作用,因而 CETP 的基因多态可以通过对 HDL-C 的调控影响人群冠心病患病危险性及对他汀类药物反应。虽然分子技术的发展及临床需求使相关研究不断开展,但限于目前仍处于起步阶段,多数实验仍未得到一致结论。本文选取 TaqIB、629C/A、I405V 等热点基因多态,对近年来的相关研究进行综述,并对 CETP 基因多态的进一步研究及临床意义进行展望。

关键词 胆固醇酯转运蛋白 基因多态性 冠心病 他汀治疗

[中图分类号] R543.5 [文献标识码] A

胆固醇酯转运蛋白定位于 16 号染色体长臂,为一疏水糖蛋白,相对分子质量约为 74kDa,含有 16 个外显子和 15 个内含子。CETP 的主要作用是介导胆固醇酯在 HDL-C 与富含载脂蛋白 B 之间的交换。CETP 多态性可以影响 CETP 的浓度及活性,从而影响人体中脂质的代谢即 HDL-C 的水平及 HDL-C 的颗粒大小。目前已有研究证实较低 HDL-C 水平的冠心病患者对他汀类药物的反应较为良好,由此可推断 CETP 的多态性可以影响患者的疗效。因此,研究 CETP 基因多态可以评估患者的心血管事件危险性、预测治疗效果,从而制定更为合理的个体化用药方案,为冠心病及动脉粥样硬化的治疗提供新的途径和选择。目前常见的 CETP 基因多态有 TaqIB、I405V、629C/A、631C/A、-1337T/C、D442G、-971A/G 等,这些基因多态对他汀类药物调脂效果的影响,已成为国内外学者的研究热点。

一、TaqIB

TaqIB 是 CETP 基因变异频率较高的位点之一,它是第一内含子内的片段,根据是否存在 TaqI 限制性酶切位点,可以划分为等位基因 B₁(存在)和 B₂(不存在),因而包括基因型 B₁B₁、B₁B₂、B₂B₂,目前已发表的文献对其研究较多。

1. TaqIB 多态与患冠心病的危险性:在冠心病患

基金项目:解放军总医院临床科研扶持基金资助项目(2013FC-TSYS-3001)

作者单位:300071 天津,南开大学医学院临床医学系(孙金燕);
100853 北京,解放军总医院心血管内科(朱航)

通讯作者:朱航,电子信箱:zhuhang301@126.com

者中,HDL-C 是一项重要的评价指标,新近有研究表明 HDL-C 水平与心血管疾病的发生率具有负相关性^[1],HDL-C 每升高 1mg/dl,患冠心病的风险男性降低 2%,女性降低 3%。TaqIB 多态通过干预 HDL-C 水平影响人群患冠心病的风险。Pachocka 等^[2]的实验入组了 73 例年龄为 24~68 岁的肥胖患者,发现 B₂B₂ 较其他基因型 TG、TC、LDL-C、脂肪比等均有升高,尤其在男性 B₂B₂ 基因型的各种血脂指数浓度较高,提示携带 B₂B₂ 基因型更有可能换冠心病。Corsetti 等^[3]的研究则对心肌梗死后的冠心病患者进行了分析,结果同样表明携带 B₂ 等位基因较 B₁ 等位基因更危险,复发危险比为 2.41(95% CI: 1.04~5.60, P=0.04)。

与上述研究结论相反,近几年也有学者通过 Meta 分析对 40 个研究中 15055 例样本进行比较,结果表明携带 B₁ 等位基因更有可能患冠心病^[4]。因为实验中携带 B₂ 等位基因的个体 OR=1.27,95% CI: 1.07~1.52, P=0.007,而携带 B₁ 等位基因的 OR=2.04,95% CI: 1.49~2.79, P=0.000。事实上,并不是所有实验都能发现多态间的显著区别,阴性实验结果同样存在。一项在西班牙进行的嵌套病例对照研究显示,尽管 B₂B₂ 基因型较 B₁B₁ 基因型 HDL 水平高,但对冠心病事件发生并没有保护作用,TaqIB 多态与 CHD 发生率降低无关联^[5]。Virani 等^[6]的研究同样发现 CETP 基因变异与心肌梗死复发或血管再生无关。Kaestner 等^[7]也通过实验证实 TaqIB 多态对放置支架后的患者冠脉再狭窄无影响。

2. TaqIB 多态与他汀类药物的疗效:目前已有足

够的理论证据显示 TaqIB 多态对他汀类药物的疗效有所影响,这一结论也从临床试验中得到了论证。Kolovou 等^[8]的研究证实,对冠心病患者给予他汀类药物进行治疗, B₁B₂ 基因型阿托伐他汀降低总胆固醇 35.1%, 而辛伐他汀为 31.6%, 两种药物升高 HDL-C 水平分别为 2% 与 8%。对于 B₂B₂ 基因型患者, 两种药物降低 LDL-C 水平分别为 31.85% 与 42%, 证实不同 TaqIB 多态对他汀类药物的降脂治疗反应并不相同。

Kemp 等^[9]的试验对不同 TaqIB 基因型的患者给予他汀类药物进行治疗, 并评估成本效益, 结果证实有 89% 的概率 B₁B₂ 及 B₂B₂ 基因型有更好的疗效。Hamrefors 等^[10]则对 6103 例并无临床表现但经检查证实的颈动脉粥样硬化斑块的患者进行了研究, 在 1 年的随访中发现, TaqIB 的基因多态性对氟伐他汀的疗效无影响。目前可及的研究结果多倾向于 B₂B₂ 基因型个体具有较高的 HDL-C, 但鉴于各实验选取的终点指标不同, 该多态性如何影响具体的患病风险及治疗反应尚未达成一致结论。近几年, 阴性试验结果也见少量报道, 鉴别该基因多态是否对冠心病有所影响, 以及该基因与其他基因的联合作用, 仍有待于大量研究证实。

二、629C/A

-629A/C 为 CETP 基因的功能性多态, 它位于 CETP 基因的启动子区域。核转录因子 Sp1/Sp3 通过与 -629A 等位基因进行特异性结合, 起到抑制启动子转录活性的作用。由此可见, CETP 的活性明显下降, 而 HDL-C 的水平却显著升高。

1. 629C/A 多态与冠心病的危险: -629A/C 作为功能性位点, 其基因多态对血脂的影响是肯定的, Akbarzadeh 等^[11]通过对 200 例糖尿病及 200 例健康对照样本的分析发现, 虽然在两组中 AA 基因型 CETP 水平均较低, 但是在健康组 AA 基因型具有较高的胆固醇、LDL 及 TC。提示该基因型患病风险可能更高。一项同样研究 629C/A 多态与冠心病危险的研究, 得出了相同结论, AA 基因型患者 CETP 水平降低, HDL-C 升高, 但冠心病发病危险反而更高^[12]。

2. 629C/A 多态与他汀类药物的疗效: 李俊涛等^[13]对 207 位血脂异常的患者每天给予辛伐他汀 20mg 治疗, 总共进行 4 周, 对血脂进行检测后发现, AA 基因型患者较 CC 基因型患者 HDL-C 升高及 LDL-C 降低均更显著, 从他汀类收益更多。与该实

验类似, Gao 等^[14]的研究包括 232 例经冠状动脉造影检查证实的 CHD 患者, 同样以阿托伐他汀钙 20mg/d 进行治疗, 结果显示虽然 AA 基因型的患者 HDL-C 水平较高、CETP 水平较低, 但是 CC 基因型的患者 LDL-C 和 Lp(a) 下降更明显, 提示调脂效果较好。由于 629C/A 位于启动子区域, 因而其对 CETP 的影响更为明显, 不过目前关于此多态的研究仍较少, 且两种相反的研究结论近年来均有报道, 故尚未有明确答案。

三、I405V 多态与冠心病

I405V 位于 CETP 基因的第 14 外显子, 为其功能性位点, 该位点的突变表现为第 405 位密码子中 A/G 的错意突变, 使异亮氨酸(I)转变为缬氨酸(V), 从而影响 CETP 的血浆浓度及活性, 进而影响对他汀类药物的调脂反应及患病危险。关于 I405V 对冠心病的影响, 最近 Kolovou 等进行相关研究后发现 I405V 基因多态性可以影响正常人的甘油三酯水平, 从而可以影响患冠心病的危险性。同样, 来自 Parra 等^[15]的研究显示, 虽然 V 等位基因携带者的 CETP 水平降低, HDL-C 升高, 但此类患者反而有较高的颈动脉内膜中层厚度风险 (OR = 1.57)。与上述研究的结论不同, 最近 Rejeb 等的研究则认为 I405V 多态性与血脂及冠脉狭窄危险性无明显关系。

可以看到, 即使已证实 I405V 的基因多态性会影响血脂水平, 但尚不能解释这种变化对冠心病的具体影响。虽然过往文献提示可能携带 I 等位基因的患者对他汀类药物的反应较好, 但近期鲜见相关研究。值得注意的是, Parra 等^[15]的研究同时提出通常冠心病患者的大型高密度脂蛋白粒子 (HDL₂) 较低, 也许 HDL₂ 能较 HDL-C 更好的预测心血管事件。这也为研究者对实验指标的选择提供了新的思路, 或许更为精确的 HDL₂ 能够扫清迷雾, 展示 I405V 基因多态与冠心病间的真实关系。

四、其他的基因多态

rs376421 是新发现的 CETP 单核苷酸多态, 实验已发现其与 HDL-C 关系密切。Schierer 等^[16]通过对比糖耐量正常组与糖尿病组共 2431 例, 发现 rs376421 多态在两组均与 HDL-C 有明显联系。进一步分析显示, 在女性 AA 基因型者相比 CC 基因型者 HDL-C 显著增加 11.8mg/dl。Leusink 等^[17]则是对筛选后的 5 个实验进行 Meta 分析 (n = 11021), 结果表明每含一个 T, HDL-C 明显升高 0.02mmol/L, 对他汀类药物的反应也较好, 不过令人意外的是其对

心肌梗死的保护性反而降低。关于 rs1532624 多态, Irshaid 对 116 个约旦人进行分析后发现, AA 基因型个体 CETP 活性低、HDL - C 水平较高, 不过他汀类治疗效果反而较差。

五、展 望

冠心病是冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞, 造成心肌缺血、缺氧或坏死的一种疾病。在冠心病发生的多种高危因素中, 血脂异常占据了主导地位。因而能够调节血脂水平的 CETP 在冠心病的诊治中有着重要意义。但纵观近年来对 CETP 基因多态性的研究, 其与冠心病联系及他汀类调脂效果仍未得出一致结论, 这可能是受限于该类研究仍处于早期阶段, 相关文献及研究较少, 且很多研究样本数量较少, 未能得出可靠的结论。此外, 目前的研究多集中于对单个基因多态进行分析, 事实上研究发现 CETP 各多态间呈现连锁不平衡, 如 629C/A、TaqIB 与 2708A/T, 629C/A 与 I405V 等。在对单个基因多态进行分析时这些连锁不平衡对实验结果引起的偏差同样不能忽视。CETP 基因多态的研究对象分散于不同国家及不同人种, 是否人种和环境的差异也会对实验结果造成影响, 目前尚未可知。目前 CETP 多态影响血脂水平的机制仍待明确, 但相信随着更多大规模、多中心、多种族样本研究的实施, 并全面彻底地对 CETP 基因型与血脂水平、脂质颗粒大小及代谢调节的差异进行分析, 我们可以清楚揭示 CETP 多态与冠心病及他汀类药物间的关系, 为更好的预防及治疗疾病提供依据, 让针对不同基因型的个体化治疗真正成为可能。

参考文献

- 1 Mc Loughlin S, Rodríguez - Granillo GA. HDL - C levels and cardiovascular disease: more is not always better[J]. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2012, 7(2):121 - 133
- 2 Pachocka LM, Włodarczyk M, Nowicka G, *et al.* CETP gene TaqIB polymorphism and plasma lipids in patients with overweight and obesity[J]. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 2012, 63(2):149 - 154
- 3 Corsetti JP, Ryan D, Rainwater DL, *et al.* Cholesteryl ester transfer protein polymorphism (TaqIB) associates with risk in postinfarction patients with high C - reactive protein and high - density lipoprotein cholesterol levels[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010 Aug, 30(8):1657 - 1664
- 4 Li YY, Wu XY, Xu J, *et al.* Apo A5 - 1131T/C, FgB - 455G/A, - 148C/T, and CETP TaqIB gene polymorphisms and coronary artery disease in the Chinese population: a meta - analysis of 15,055 subjects[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(2):1997 - 2014
- 5 Corella D, Carrasco P, Amiano P, *et al.* Common cholesteryl ester transfer protein gene variation related to high - density lipoprotein cho-

lesterol is not associated with decreased coronary heart disease risk after a 10 - year follow - up in a Mediterranean cohort: modulation by alcohol consumption[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(2):531 - 538

- 6 Virani SS, Lee VV, Brautbar A, *et al.* Single nucleotide polymorphisms in cholesteryl ester transfer protein gene and recurrent coronary heart disease or mortality in patients with established atherosclerosis[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(9):1287 - 1292
- 7 Kaestner S, Patsouras N, Spathas DH, *et al.* Lack of association between the cholesteryl ester transfer protein gene - TaqIB polymorphism and coronary restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty and stenting: a pilot study[J]. *Angiology*, 2010, 61(4):338 - 343
- 8 Kolovou G, Kolovou V, Mihos C, *et al.* Cholesteryl ester transfer protein and ATP - binding cassette transporter A1 genotype alter the atorvastatin and simvastatin efficacy: time for genotype - guided therapy? [J]. *Angiology*, 2013, 64(4):266 - 272
- 9 Kemp LK, Doran CM, Vos T, *et al.* Cost - effectiveness analysis of genetic screening for the TaqIB polymorphism in the secondary prevention of coronary heart disease[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2007, 7(2):119 - 128
- 10 Hamrefors V, Orho - Melander M, Krauss RM, *et al.* A gene score of nine LDL and HDL regulating genes is associated with fluvastatin - induced cholesterol changes in women[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(3):625 - 634
- 11 Akbarzadeh M, Hassanzadeh T, Saidijam M, *et al.* Cholesteryl ester transfer protein (CETP) - 629C/A polymorphism and it's effects on the serum lipid levels in metabolic syndrome patients[J]. *Molecular biology reports*, 2012, 39(10):9529 - 9534
- 12 Gao J, Mao YM, Cong HL, *et al.* Relationship between cholesteryl ester transfer protein gene - 629C→A mutations with HDL - C levels and coronary heart disease[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2013, 41(5):399 - 405
- 13 李俊涛, 李果明, 郭志斌, 等. CETP 基因启动子区多态与他汀类药物调脂效果的关联分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(1):23 - 28
- 14 Gao J, Cong HL, Mao YM, *et al.* Influence of CETP gene - 629C/A polymorphism on the efficacy of atorvastatin treatment and clinical outcome[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2013, 30(5):553 - 558
- 15 Parra ES, Panzoldo NB, Kaplan D, *et al.* The I405V and TaqIB polymorphisms of the CETP gene differentially affect sub - clinical carotid atherosclerosis[J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 5(11):130
- 16 Schierer A, Been LF, Ralhan S, *et al.* Genetic variation in cholesteryl ester transfer protein, serum CETP activity, and coronary artery disease risk in Asian Indian diabetic cohort[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(2):95 - 104
- 17 Leusink M, Onland - Moret NC, Asselbergs FW, *et al.* Cholesteryl ester transfer protein polymorphisms, statin use, and their impact on cholesterol levels and cardiovascular events[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 95(2):314 - 320

(收稿日期:2014 - 04 - 08)

(修回日期:2014 - 04 - 20)