

青岛地区部分汉族人群三磷酸腺苷结合盒转运蛋白A1基因多态性与非酒精性脂肪性肝病的相关性

王聪¹, 刘守胜², 廖宋龄¹, 岳海燕¹, 辛永宁^{2,3}, 宣世英^{2,3} (1.大连医科大学, 辽宁 大连 116044; 2.青岛市消化疾病重点实验室, 山东 青岛 266011; 3.青岛市市立医院 消化内二科, 山东 青岛 266011)

摘要: 目的 探讨青岛地区部分汉族人群三磷酸腺苷结合盒转运蛋白A1 (ATP binding cassette subfamily A member 1, ABCA1) 基因多态性与非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的相关性。方法 选取2015年11月至2017年8月于青岛市市立医院治疗的265例NAFLD患者为NAFLD组, 126例健康者为对照组。采用常规方法检测丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -glutamyl transferase, γ -GGT)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、血糖 (glucose, Glu)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 和高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 等指标, 采用多聚酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 和飞行质谱法 (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS) 检测ABCA1基因rs2515629和rs4149341位点的基因型, 比较各组研究对象上述各指标的差异。结果 NAFLD组与对照组ABCA1 rs2515629位点和rs4149341位点等位基因频率及基因型频率分布差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。经混杂因素校正后, Logistic回归模型分析显示两位点突变等位基因未增加NAFLD的发生风险。对于rs4149341位点, 在全部样本中, 携带C等位基因者与携带T等位基因者相比, 收缩压和舒张压差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 在健康对照组中, 携带rs4149341 C等位基因者碱性磷酸酶水平更高 ($t = 1.983, P = 0.049$)。结论 青岛地区部分汉族人群ABCA1 rs2515629和rs4149341的基因多态性未增加NAFLD的患病风险。

关键词: 脂肪肝, 非酒精性; 三磷酸腺苷结合盒转运蛋白A1; 基因多态性

Association of ATP-binding cassette transporter A1 gene polymorphism and non-alcoholic fatty liver disease in part of Han population in Qingdao

WANG Cong¹, LIU Shou-sheng², LIAO Song-ling¹, YUE Hai-yan¹, XIN Yong-ning^{2,3}, XUAN Shi-ying^{2,3} (1.Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China; 2.Digestive Disease Key Laboratory of Qingdao, Qingdao 266071, Shandong Province, China; 3.Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China)

Abstract: Objective To investigate the association of ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) gene and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in part of Han population in Qingdao. **Methods** Total of 265 patients with NAFLD and 126 healthy controls in Qingdao Municipal Hospital from November 2015 to August 2017 were selected. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl transferase (γ -GGT), alkaline phosphatase (ALP), glucose (Glu), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) were detected by conventional method. Genotypes of ABCA1 gene (rs2515629 site and rs4149341 site) were detected by polymerase chain reaction (PCR) and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS).

The differences of the above indexes were compared. **Results** No significant differences of genotypes and allele frequencies of the ABCA1 rs2515629 and rs4149341 sites were found between patients with NAFLD and healthy controls ($P > 0.05$). Logistic regression model analysis adjusted for confounding factors showed that the ABCA1 rs2515629 G allele and rs4149341 C allele did not significantly increase the risk of NAFLD. The level of SBP and DBP in carriers with ABCA1 rs4149341 C allele were significantly higher than those of rs4149341 C allele in overall series ($P < 0.05$). For healthy controls, carriers of ABCA1 rs4149341 C allele had a higher level of ALP ($t = 1.983$, $P = 0.049$). **Conclusion** The ABCA1 rs2515629 G allele and rs4149341 C polymorphism may be not associated with the increased risk of NAFLD in part of Han population in Qingdao.

Key words: Fatty liver disease, non-alcoholic; ATP-binding cassette transporter A1; Polymorphism

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是因肝细胞内甘油三酯过度堆积而引起的一系列疾病。NAFLD的疾病谱包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。我国NAFLD发病率逐年升高,普通成人患病率为15%~30%,已成为第一大慢性肝病^[1]。NAFLD被认为是代谢综合征的肝脏表现,与肥胖、胰岛素抵抗、高脂血症等密切相关^[2],其发生发展与遗传因素和环境因素密不可分。NAFLD的发病机制尚未明确,最近提出的“多次打击”学说受到广泛关注,该学说认为环境、个体基因以及肠道微生物等多种因素共同作用引起肝脏的脂肪变、炎症、氧化应激和免疫活化等导致肝细胞的死亡和肝脏的损伤^[3]。越来越多的证据将胆固醇代谢紊乱与NAFLD发病机制联系起来。胆固醇代谢失调可增加胆固醇脱脂化反应,减少胆固醇排泄,胆固醇通过破坏线粒体和内质网膜的完整性、触发线粒体氧化损伤和内质网应激以及促进有毒物质产生间接诱导脂肪组织功能障碍,从而损伤肝脏细胞。在NASH患者中,胆固醇升高可加重肝脏损害,加速疾病进展^[4]。不同遗传学背景会影响NAFLD的临床表现及组织学严重程度。NAFLD候选基因研究成为热点。Patatin样磷脂酶结构域3(patatin-like phospholipase domain-containing protein 3, PNPLA3)和跨膜6超家族成员2(transmembrane 6 superfamily 2, TM6SF2)的多态性已被证实是NAFLD的独立危险因素,可促进NAFLD病情加重(如纤维化、肝硬化、HCC)^[5,6]。

三磷酸腺苷结合盒转运体A1(adenosine-triphosphate binding cassette transporter A1, ABCA1)基因位于9s22-q31上,全长149 kb,包含50个外显子和49个内含子,其蛋白产物是一个长度为2261个氨基酸残基的膜整合蛋白质。目前认为,ABCA1基因至少存在90多种突变,其中大部分位于外显子

区域^[7]。ABCA1将细胞内磷脂和胆固醇跨膜转运到载脂蛋白A-I(apolipoprotein A-I, ApoA-I)和载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)形成高密度脂蛋白(high-density lipoproteins, HDL),在胆固醇逆向转运过程中发挥重要作用^[8]。ABCA1直接影响血浆中HDL的表达水平,其缺乏可导致胆固醇逆向转运障碍,加速脂质沉积。ABCA1基因与血脂水平密切相关,该基因突变已被证实与丹吉尔病、家族性低 α 脂蛋白血症、冠心病、动脉粥样硬化和阿茨海默病等疾病有关^[9-11]。ABCA1基因多态性作为脂质代谢的危险因素,与NAFLD相关性的报道较少。本研究拟对青岛地区汉族人群NAFLD患者的ABCA1基因多态性进行分析,探讨ABCA1 rs2515629和rs4149341位点是否与NAFLD的发生有关,以期寻找可能的易感基因,为NAFLD的预防及临床治疗提供可能的理论依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象 以2015年11月至2017年8月青岛市市立医院消化内二科收入院的265例NAFLD患者为NAFLD组,选取同期青岛市市立医院体检中心126例健康者为对照组。NAFLD的诊断标准符合《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)》^[12],排除长期饮酒、病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性和自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病,同时排除1型糖尿病及冠心病等。使用彩色超声仪对脂肪肝进行诊断,采用调查问卷收集患者的基础临床信息。该实验遵循《赫尔辛基宣言》,获得本院伦理委员会批准和受试者知情同意且所有患者均签署知情同意书。

1.2 检测指标 记录所有研究对象的身高、体重、收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP),计算身体质量指数(body mass index, BMI)。研究对象禁食12小时,于次日采集空腹静脉血4 ml分别置于2个EDTA抗凝管中,其中一管用于丙氨酸氨基转移酶(alanine

aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transferase, γ -GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、血糖(glucose, Glu)、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)和HDL的检测,另一管用于基因型测定。

1.3 DNA的提取和基因型检测 全血基因组DNA的提取采用血液基因组DNA提取试剂盒(百泰克生物技术有限公司,北京)进行,提取的基因组DNA存放于-20℃冰箱备用。ABCA1位点多态性的检测采用PCR方法进行。PCR引物由北京博淼生物科技设计合成,引物序列见表1。PCR扩增程序为:首先95℃预变性10分钟,然后进行35个循环的扩增反应,每个扩增反应的程序为94℃变性1分钟,60℃退火1分钟,70℃延伸1分钟。所得PCR产物在110 V电压下进行2%琼脂糖凝胶电泳30分钟。ABCA1 rs2515629和rs4149341位点的基因型通过基因测序方法进行鉴定。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0统计软件对所得数据进行分析。采用 χ^2 检验分析基因型分布是否符合Hardy-Weinberg平衡法则以确定检验样本是否具有群体代表性。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经方差齐性检验后进行 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;基因多态性与NAFLD发生的相对风险度以比值比(odds ratio, OR)及95% CI表示,应用非条件Logistic回归模型分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 NAFLD组共纳入265例患者,其中男性199例,女性66例;健康对照组共纳入126例,其中男性88例,女性38例。两组研究对象性别和年龄的差异无统计学意义($\chi^2 = 1.207$, $P = 0.273$; $t = 1.786$, $P = 0.075$)。NAFLD组患者的BMI、ALT、ALP、 γ -GGT、Glu、TG、TC和LDL水平显著高于健康对照组, HDL水平显著低于健康对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表2。

2.2 ABCA1基因型及等位基因的频率分布 经测序发现ABCA1基因的rs2515629位点有AA、AG和GG 3种基因型, rs4149341位点有TT、TC和CC 3种基

表1 ABCA1 位点多态性检测 PCR 引物

引物名称	序列
rs2515629	上游引物: 5'-ACGTTGGATGCTGGTTGGTTAGTTGC-3' 下游引物: 5'-ACGTTGGATGGATTTGTGGAGGAAAAGAGG-3'
rs4149341	上游引物: 5'-ACGTTGGATGAATCAAAAGGCACTGTGAAC-3' 下游引物: 5'-ACGTTGGATGTCTAGCTTCAGAAGAGGTCC-3'

表2 两组研究对象的基线资料

组别	例数	男性(例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	SBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)
NAFLD组	265	199	39.73 \pm 6.38	26.43 \pm 3.05	124.66 \pm 14.18
对照组	126	88	38.46 \pm 6.94	23.16 \pm 2.86	117.37 \pm 12.24
统计量值	-	$\chi^2 = 1.207$	$t = 1.786$	$t = 10.097$	$t = 5.22$
P值	-	0.273	0.075	< 0.001	< 0.001
组别	DBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	γ -GGT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	ALP ($\bar{x} \pm s$, U/L)
NAFLD组	85.00 \pm 9.89	34.09 \pm 20.67	24.22 \pm 9.25	43.95 \pm 32.84	70.98 \pm 16.76
对照组	79.71 \pm 9.84	23.95 \pm 32.17	22.82 \pm 16.55	28.47 \pm 23.27	66.98 \pm 18.58
统计量值	$t = 4.955$	$t = 3.755$	$t = 1.084$	$t = 5.352$	$t = 2.132$
P值	< 0.001	< 0.001	0.279	< 0.001	0.034
组别	Glu ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
NAFLD组	5.05 \pm 1.20	1.98 \pm 1.23	5.64 \pm 1.06	1.25 \pm 0.35	3.39 \pm 0.75
对照组	4.50 \pm 0.88	1.29 \pm 1.05	5.20 \pm 0.85	1.40 \pm 0.29	2.98 \pm 0.64
统计量值	$t = 5.087$	$t = 5.391$	$t = 4.027$	$t = -4.342$	$t = 5.365$
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:“-”为无相关数据; 1 mmHg = 133.32 Pa

因型。遗传平衡检验显示rs2515629和rs4149341位点的基因型分布均符合Hardy-Weinberg平衡法则，具有群体代表性（rs2515629：NAFLD组 $\chi^2 = 0.65$ ， $P = 0.42$ ，对照组 $\chi^2 = 0.26$ ， $P = 0.61$ ；rs4149341：NAFLD组 $\chi^2 = 0.75$ ， $P = 0.38$ ，对照组 $\chi^2 = 0.38$ ， $P = 0.54$ ）。NAFLD组与对照组ABCA1基因rs2515629和rs4149341位点等位基因频率及基因型频率分布差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表3。应用非条件Logistic回归模型分析结果显示：rs2515629位点AA + AG携带者与AA携带者相比，发病风险未增加（ $OR = 1.044$ ，95%CI：0.668~1.053， $P = 0.130$ ）；rs4149341位点TC + CC携带者与TT携带者相比，发病风险亦未增加（ $OR = 0.953$ ，95%CI：0.771~1.179， $P = 0.660$ ），校正性别、年龄和BMI后，差异仍无统计学意义，见表4。

2.3 不同基因型研究对象各生物化学指标的比较 对于rs2515629位点，在全部样本、NAFLD组和健康对照组中，携带突变基因（G）和未携带突变基因的对象其性别、年龄、BMI、SBP、DBP、ALT、AST、 γ -GGT、ALP、Glu、TG、TC、HDL、LDL和HDL差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表5。对于rs4149341位点，在NAFLD组携带突变基因（C）和未携带突变基因者的各项指标差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）；在健康对照组中，SBP、DBP和ALP水平差异有统计意义（ P 均 < 0.05 ），其余指标差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）；全部样本中SBP和DBP

差异有统计学意义（ P 均 < 0.05 ），其余指标差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表6。

3 讨论

NAFLD是一种遗传-环境-代谢-应激性疾病，目前发病机制尚未明确，NAFLD的发生发展与多种因素有关，如胰岛素抵抗、肥胖和氧化应激等^[13]。遗传因素对NAFLD的影响日益受到关注，PNPLA3和TM6SF2基因多态性已被证实与NAFLD的发生发展显著相关^[6,14,15]，为进一步了解NAFLD发病机制、查找危险因素及寻找可能的治疗方法提供了新的思路。

ABCA1介导胆固醇流出，参与脂质代谢，上调其表达可负向调控脂质沉积过程，其表达受肝脏X受体（liver X receptors, LXRs）、维A酸X受体（retinoic X receptors, RXRs）、固醇调节元结合蛋白（sterol regulatory element binding proteins, SREBPs）和microRNAs等因子的影响^[16]。目前发现的ABCA1基因多态性超过100种，研究较多的位点有R219K、R230C、M233V、C69T和M833I等^[17]。加拿大研究者在低HDL人群中检测ABCA1基因型，发现80%的低HDL人群都具有ABCA1突变，ABCA1有害突变者胆固醇流出更低且动脉粥样硬化发病风险更高^[18]。对墨西哥学龄儿童的研究表明，ABCA1 R230C变异与高甘油三酯血症密切相关，ABCA1 R230C变异是高甘油三酯血症的危险因素^[19]。中国一项研究表明，ABCA1基因R219K变异者HDL-C水

表 3 ABCA1 基因两位点等位基因和基因频率分布

组别	rs2515629					rs4149341				
	基因型			等位基因		基因型			等位基因	
	AA	AG	GG	A	G	TT	TC	CC	T	C
NAFLD组	240	25	0	505	25	143	107	15	393	137
对照组	115	11	0	241	11	65	49	12	179	73
统计量值	$\chi^2 = 0.051$			$\chi^2 = 0.048$		0.193			0.846	
P值	0.822			0.826		0.660			0.358	

表 4 ABCA1 rs2515629 和 rs4149341 位点各基因型及等位基因的发病风险

项目	未校正		校正	
	OR (95% CI)	P值	OR (95% CI)	P值
rs2515629				
AA	1		1	
AG/GG	1.044 (0.720 ~ 1.513)	0.822	0.948 (0.580 ~ 1.550)	0.832
rs4149341				
TT	1		1	
TC/CC	0.953 (0.771 ~ 1.179)	0.660	0.867 (0.668 ~ 1.123)	0.280

表5 rs2515629 位点携带突变基因（G）与未携带突变基因人群的基本资料

组别	例数	男性 [例 (%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	SBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)
NAFLD组					
携带	25	18 (9.0)	39.55 ± 6.76	26.45 ± 2.79	126.80 ± 14.92
未携带	240	181 (91.0)	39.80 ± 6.24	26.43 ± 3.08	124.43 ± 14.11
统计量值	-	$\chi^2 = 0.141$	$t = 0.283$	$t = 0.044$	$t = 0.764$
P值	-	0.707	0.777	0.965	0.428
对照组					
携带	11	6 (6.8)	37.61 ± 7.06	21.96 ± 2.20	111.82 ± 8.74
未携带	115	82 (93.2)	38.04 ± 7.33	23.28 ± 2.90	117.90 ± 12.42
统计量值	-	$\chi^2 = 1.339$	$t = 0.313$	$t = 1.463$	$t = 1.585$
P值	-	0.305	0.755	0.146	0.115
全部人群					
携带	36	24 (66.7)	39.46 ± 6.49	25.08 ± 3.34	122.22 ± 14.95
未携带	355	263 (74.1)	39.57 ± 6.62	25.41 ± 3.36	122.32 ± 13.91
统计量值	-	$\chi^2 = 0.921$	$t = 0.670$	$t = 0.552$	$t = 0.039$
P值	-	0.337	0.503	0.581	0.969
组别	DBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	γ -GGT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	ALP ($\bar{x} \pm s$, U/L)
NAFLD组					
携带	87.16 ± 10.19	34.04 ± 22.96	23.22 ± 7.91	48.42 ± 34.39	70.07 ± 16.67
未携带	84.78 ± 9.85	34.10 ± 20.47	24.34 ± 9.39	43.48 ± 32.71	71.08 ± 16.80
统计量值	$t = 1.149$	$t = 0.013$	$t = 0.576$	$t = 0.715$	$t = 0.287$
P值	0.252	0.989	0.565	0.475	0.774
对照组					
携带	77.27 ± 7.91	16.84 ± 7.76	19.50 ± 5.07	23.81 ± 8.85	64.43 ± 14.03
未携带	79.94 ± 10.01	24.63 ± 33.52	23.14 ± 17.23	28.91 ± 24.18	67.22 ± 18.99
统计量值	$t = 0.858$	$t = 0.767$	$t = 0.696$	$t = 0.693$	$t = 0.475$
P值	0.393	0.445	0.488	0.490	0.635
全部人群					
携带	84.14 ± 10.51	28.78 ± 21.05	22.08 ± 7.30	40.90 ± 31.08	68.34 ± 15.93
未携带	83.21 ± 10.14	31.03 ± 25.78	23.95 ± 12.47	38.76 ± 30.94	69.83 ± 17.60
统计量值	$t = 0.523$	$t = 0.506$	$t = 0.884$	$t = 0.395$	$t = 0.487$
P值	0.601	0.613	0.377	0.693	0.627
组别	Glu ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
NAFLD组					
携带	5.26 ± 1.17	2.24 ± 1.88	5.67 ± 0.88	1.20 ± 0.21	3.38 ± 0.57
未携带	5.02 ± 1.21	1.95 ± 1.14	5.64 ± 1.08	1.25 ± 0.36	3.40 ± 0.76
统计量值	$t = 0.931$	$t = 1.121$	$t = 0.174$	$t = 0.725$	$t = 0.116$
P值	0.353	0.263	0.862	0.469	0.908
对照组					
携带	4.45 ± 0.44	1.30 ± 1.78	5.09 ± 0.58	1.41 ± 0.25	2.99 ± 0.57
未携带	4.50 ± 0.91	1.29 ± 0.97	1.41 ± 0.25	2.99 ± 0.57	2.98 ± 0.65
统计量值	$t = 0.182$	$t = 0.026$	$t = 0.476$	$t = 0.059$	$t = 0.052$
P值	0.856	0.979	0.635	0.953	0.958
全部人群					
携带	5.01 ± 1.06	1.95 ± 1.88	5.49 ± 0.84	1.26 ± 0.24	3.26 ± 0.59
未携带	4.85 ± 1.14	1.74 ± 1.13	5.50 ± 1.04	1.30 ± 0.35	3.26 ± 0.76
统计量值	$t = 0.792$	$t = 0.677$	$t = 0.026$	$t = 0.645$	$t = 0.010$
P值	0.429	0.503	0.979	0.519	0.992

注：“-”为无相关数据

表 6 rs4149341 位点携带突变基因（C）与未携带突变基因人群的基本资料

组别	例数	男性 [例（%）]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	SBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)
NAFLD组					
携带	122	92 (46.2)	39.84 ± 6.38	26.50 ± 3.53	125.84 ± 14.04
未携带	143	107 (53.8)	39.63 ± 6.40	26.37 ± 2.58	123.65 ± 14.27
统计量值	-	$\chi^2 = 0.012$	$t = 0.273$	$t = 0.369$	$t = 1.252$
P值	-	0.913	0.785	0.713	0.212
对照组					
携带	61	50 (56.8)	38.69 ± 6.69	23.43 ± 2.99	119.74 ± 13.08
未携带	65	38 (43.2)	37.14 ± 7.64	22.91 ± 2.74	115.15 ± 11.04
统计量值	-	$\chi^2 = 8.255$	$t = 1.209$	$t = 1.007$	$t = 2.131$
P值	-	0.004	0.229	0.316	0.035
全部人群					
携带	183	142 (77.6)	39.66 ± 6.30	25.47 ± 3.65	123.80 ± 14.00
未携带	208	145 (69.7)	39.02 ± 6.81	25.29 ± 3.07	121.00 ± 13.89
统计量值	-	$\chi^2 = 3.099$	$t = 0.952$	$t = 0.563$	$t = 1.988$
P值	-	0.078	0.342	0.573	0.047
组别	DBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	γ -GGT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	ALP ($\bar{x} \pm s$, U/L)
NAFLD组					
携带	85.86 ± 10.54	35.12 ± 21.02	24.12 ± 7.54	45.48 ± 35.70	70.16 ± 15.15
未携带	84.27 ± 9.26	33.21 ± 20.39	24.34 ± 10.52	42.64 ± 30.24	71.69 ± 18.04
统计量值	$t = 1.311$	$t = 0.748$	$t = 0.192$	$t = 0.701$	$t = 0.737$
P值	0.191	0.455	0.848	0.484	0.462
对照组					
携带	81.52 ± 10.30	23.12 ± 14.29	22.01 ± 6.39	30.11 ± 25.49	70.33 ± 23.13
未携带	78.00 ± 9.15	24.74 ± 42.75	23.58 ± 22.26	26.93 ± 21.07	63.84 ± 12.34
统计量值	$t = 2.034$	$t = 0.280$	$t = 0.530$	$t = 0.766$	$t = 1.983$
P值	0.044	0.780	0.597	0.445	0.049
全部人群					
携带	84.42 ± 10.63	31.12 ± 19.83	23.42 ± 7.23	40.35 ± 33.38	70.21 ± 18.13
未携带	82.31 ± 9.66	30.56 ± 29.42	24.10 ± 15.14	37.73 ± 28.60	69.23 ± 16.84
统计量值	$t = 2.054$	$t = 0.216$	$t = 0.558$	$t = 0.838$	$t = 0.556$
P值	0.041	0.829	0.577	0.402	0.578
组别	Glu ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
NAFLD组					
携带	5.05 ± 1.33	2.07 ± 1.50	5.71 ± 0.97	1.24 ± 0.19	3.38 ± 0.81
未携带	5.04 ± 1.08	1.89 ± 0.94	5.58 ± 1.14	1.25 ± 0.44	3.41 ± 0.69
统计量值	$t = 0.102$	$t = 1.186$	$t = 0.990$	$t = 0.428$	$t = 0.349$
P值	0.918	0.237	0.323	0.669	0.727
对照组					
携带	4.54 ± 1.17	1.22 ± 0.75	5.31 ± 0.79	1.45 ± 0.28	3.07 ± 0.63
未携带	4.46 ± 0.47	1.36 ± 1.28	5.10 ± 0.90	1.36 ± 0.29	2.90 ± 0.66
统计量值	$t = 0.469$	$t = 0.755$	$t = 1.376$	$t = 1.893$	$t = 1.453$
P值	0.633	0.452	0.171	0.061	0.149
全部人群					
携带	4.88 ± 1.30	1.78 ± 1.35	5.58 ± 0.93	1.31 ± 0.25	3.27 ± 0.76
未携带	4.86 ± 0.97	1.73 ± 1.08	5.43 ± 1.09	1.29 ± 0.40	3.25 ± 0.72
统计量值	$t = 0.201$	$t = 0.495$	$t = 1.416$	$t = 0.630$	$t = 0.318$
P值	0.840	0.621	0.158	0.529	0.751

注：“-”为无相关数据

平更高^[20], ABCA1 rs2230806位点G等位基因是汉族人群患代谢综合征的危险因素^[21]。ABCA1基因多态性已在脂质代谢紊乱、冠心病和动脉粥样硬化等疾病中得到证实, 这些疾病与NAFLD关系密切。除肝脏甘油三酯的蓄积, 异常的胆固醇流出也在NAFLD进展过程中(NASH、纤维化)发挥重要作用^[22,23]。但对ABCA1基因多态性与NAFLD的关系国内鲜见报道。

本研究探讨了ABCA1基因多态性与NAFLD的相关性, 研究结果显示ABCA1 rs2515629位点和rs4149341位点与NAFLD发病无显著相关性, 矫正混杂因素后差异仍无统计学意义。ABCA1 rs4149341 C基因携带者SBP和DBP水平升高。已有相关研究证实高血压与细胞胆固醇流出基因表达相关, Yamada研究认为ABCA1与血压有关, 其变异是高血压的独立危险因素^[24]。Yin等研究也表明ABCA1 V825I基因型与高血压有关^[25]。ABCA1基因多态性影响血压的机制可能是高血压可引起活性氧和晚期糖基化终末产物增加, 从而下调ABCA1基因的表达^[26]。但尚无研究报道ABCA1 rs4149341位点与血压的相关性。

本研究应用血液学指标和肝脏超声对NAFLD进行诊断, 尚缺乏肝组织活检标本的进一步研究。本研究仅针对NAFLD易感性, 并未对NAFLD严重程度分级, 是否对NASH有影响仍需进一步研究。受地域条件限制, 研究范围仅限于青岛地区部分汉族常住人口, 而NAFLD发病受基因-环境等多种复杂因素共同影响, 尚需更大样本量的流行病学调查。

参考文献

- [1] 李生鹏, 王全楚. 非酒精性脂肪性肝病的流行病学进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2017, 2(10): 1085-1087.
- [2] Kadam PD, Chuan HH. Erratum to: Rectocutaneous fistula with transmigration of the suture: a rare delayed complication of vault fixation with the sacrospinous ligament[J]. Int Urogynecol J, 2016, 27(3): 505.
- [3] Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis[J]. Hepatology, 2010, 52(5): 1836-1846.
- [4] Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Prog Lipid Res, 2013, 52(1): 175-191.
- [5] Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(29): 6742-6756.
- [6] Anstee QM, Seth D, Day CP. Genetic factors that affect risk of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology,

- 2016, 150(8): 1728-1744.e7.
- [7] Nair DR, Nair A, Jain A. HDL genetic defects[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(40): 6230-6237.
- [8] Lv YC, Tang YY, Zhang P, et al. Histone methyltransferase enhancer of zeste homolog 2-mediated ABCA1 promoter DNA methylation contributes to the progression of atherosclerosis[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157265.
- [9] Hong SH, Rhyne J, Zeller K, et al. ABCA1(Alabama): a novel variant associated with HDL deficiency and premature coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2002, 164(2): 245-250.
- [10] Solinas G, Boren J, Dulloo AG. De novo lipogenesis in metabolic homeostasis: more friend than foe?[J]. Mol Metab, 2015, 4(5): 367-377.
- [11] Koldamova R, Fitz NF, Lefterov I. ATP-binding cassette transporter A1: from metabolism to neurodegeneration[J]. Neurobiol Dis, 2014, 72(4): 13-21.
- [12] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4(7): 4-10.
- [13] Mota M, Banini BA, Cazanave SC, et al. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism, 2016, 65(8): 1049-1061.
- [14] Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Genet, 2014, 46(4): 352-356.
- [15] Tian C, Stokowski RP, Kershenovich D, et al. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease[J]. Nat Genet, 2010, 42(1): 21-23.
- [16] 邓资翔, 左中. ABCA1在脂质沉积中的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(6): 869-873.
- [17] 贾飞飞, 袁托亚. 三磷酸腺苷结合盒转运蛋白A1基因及其多态性的相关研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 41(76): 90-92.
- [18] Abdel-Razek O, Sadananda SN, Li X, et al. Increased prevalence of clinical and subclinical atherosclerosis in patients with damaging mutations in ABCA1 or APOA1[J]. J Clin Lipidol, 2017, 11(3): 788-789.
- [19] Gamboa-Melendez MA, Galindo-Gomez C, Juarez-Martinez L, et al. Novel association of the R230C variant of the ABCA1 gene with high triglyceride levels and low high-density lipoprotein cholesterol levels in Mexican school-age children with high prevalence of obesity[J]. Arch Med Res, 2015, 46(6): 495-501.
- [20] 王瑜, 欧阳菊艳, 李辉, 等. ATP结合盒转运蛋白A1基因R219K多态性在不同饮食结构人群中的分布特征及其与血脂水平的关系[J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(1): 39-41.
- [21] 曹红, 牛红, 李岩, 等. ABCA1基因多态性及其与代谢综合征关联性分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(20): 3026-3028.
- [22] Tomita K, Teratani T, Suzuki T, et al. Free cholesterol accumulation in hepatic stellate cells: mechanism of liver fibrosis aggravation in nonalcoholic steatohepatitis in mice[J]. Hepatology, 2014, 59(1): 154-169.
- [23] Min HK, Kapoor A, Fuchs M, et al. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Cell Metab, 2012, 15(5): 665-674.
- [24] Yamada Y, Kato K, Yoshida T, et al. Association of polymorphisms of ABCA1 and ROS1 with hypertension in Japanese individuals[J]. Int J Mol Med, 2008, 21(1): 83-89.
- [25] Yin RX, Wu JZ, Liu WY, et al. Association of several lipid-related gene polymorphisms and blood pressure variation in the Bai Ku Yao population[J]. Am J Hypertens, 2012, 25(8): 927-936.
- [26] Puddu P, Puddu GM, Cravero E, et al. The molecular sources of reactive oxygen species in hypertension[J]. Blood Press, 2008, 17(2): 70-77.

收稿日期: 2018-04-28

王聪, 刘守胜, 廖宋龄, 等. 青岛地区部分汉族人群三磷酸腺苷结合盒转运蛋白A1基因多态性与非酒精性脂肪性肝病的相关性[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(2): 61-67.