

· 临床研究 ·

胰岛素诱导基因2基因多态性rs7566605与肥胖及血脂关系的10年纵向研究

杨景慧¹, 刘 静¹, 刘建伟¹, 李小鹰², 何 耀¹, 叶 玲^{1*}(解放军总医院: ¹老年医学研究所, 衰老及相关疾病研究北京市重点实验室; ²南楼临床部心内科, 北京 100853)

【摘要】目的 探索不同基因遗传模型下, 胰岛素诱导基因2 (INSIG2) 基因多态性rs7566605在中国老年人群中与肥胖及血脂代谢的关系。**方法** 纵向分析2001年和2010年参加并完成两次北京市老年人健康问卷调查、具有重复测量资料的742例样本。观察参与者体质质量指数 (BMI)、空腹血糖及血脂指标随年龄变化趋势及年龄因素对血脂代谢遗传效应的影响, 并分析不同遗传模型下, rs7566605基因型与肥胖及血脂代谢异常疾病之间的关联。**结果** 10年间两组人群 (男性及女性) 除BMI值降低以外, 空腹血糖, 甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及收缩压都有所增加; 血清总胆固醇水平在男性人群中增加而在女性人群中降低; 此外, 2001年资料显示, 带有C位点的男性血清空腹血糖及TG水平高于野生GG型, 携带C等位基因女性HDL-C水平则表现为下降趋势。rs7566605基因多态性在4个遗传模型下均未发现与肥胖存在统计学关联。在显性及杂合共显性遗传模型下, rs7566605 C等位基因可增加低高密度脂蛋白胆固醇血症的患病风险 (显性模型: $P = 0.011$, $OR = 1.726$; 杂合共显性模型: $P = 0.002$, $OR = 1.890$), 而对高胆固醇血症存在保护作用 (显性模型: $P = 0.008$, $OR = 0.601$; 加性模型: $P = 0.040$, $OR = 0.753$; 杂合共显性模型: $P = 0.015$, $OR = 0.634$)。 **结论** 在中国老年人群中, INSIG2基因上游基因多态性rs7566605 C等位基因与血清脂类代谢可能存在关联, 显性或杂合共显性模型或为其主要遗传模式。

【关键词】 胰岛素诱导基因2; 肥胖; 血脂异常; 年龄; 遗传模型**【中图分类号】** R589.2; R592**【文献标识码】** A**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2014.00057

Association of insulin-induced gene 2 gene rs7566605 polymorphism with obesity and lipids: a 10-year longitudinal study

YANG Jing-Hui¹, LIU Jing¹, LIU Jian-Wei¹, LI Xiao-Ying², HE Yao¹, YE Ling^{1*}(¹Institute of Geriatrics, Beijing Key Lab of Aging and Geriatrics; ²Department of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To investigate the association of rs7566605 polymorphism in the insulin-induced gene 2 (INSIG2) with obesity and lipid metabolism in Chinese elderly. **Methods** A total of 742 elderly receiving 2 surveys conducted during the years of 2001 and 2010 were subjected and longitudinally analyzed. All participants were asked to complete the health questionnaires and genotyping. The changes in body mass index (BMI), fasting blood glucose and blood lipid levels between the twice examinations were observed. The effects of aging and genetics on lipid metabolism were analyzed in the cohort. Moreover, the association between the rs7566605 genotypes with obesity and dyslipidemia, including hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia or low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was analyzed with a variety of genetic models. **Results** Besides BMI, serum levels of fasting blood glucose, triglycerides (TG), HDL-C and the value of systolic blood pressure were increased in both male and female subjects during the 10 years. Serum total cholesterol was increased in the males but decreased in the females. Based on the data of 2001, the serum levels of fasting blood glucose and TG were higher in the males with allele C than with GG, while the females with allele C had lower level of HDL-C. No association was found between the rs7566605 genotypes with obesity. Logistic regression analysis indicated that allele C increased the risk of lower HDL-C (dominant model: $P = 0.011$, $OR = 1.726$; heterogeneous codominant model: $P = 0.002$, $OR = 1.890$), while it showed a protective effect on hypercholesterolemia (dominant model: $P = 0.008$, $OR = 0.601$; additive model: $P = 0.040$, $OR = 0.753$; heterogeneous codominant model: $P = 0.015$, $OR = 0.634$). **Conclusion** INSIG2 gene rs7566605 polymorphic allele C is associated with serum lipid metabolism in Chinese elderly population. Dominant and heterogeneous codominant model might be main genetic models for the gene.

收稿日期: 2014-01-14; 修回日期: 2014-02-24

基金项目: 国家自然科学基金 (51371197, 81072355, 81373080); 北京市科学技术委员会基金 (D121100004912003); 卫生部行业专项基金 (201002011)

通信作者: 叶 玲, E-mail: lye301@gmail.com

【Key words】 insulin-induced gene 2; obesity; dyslipidemia; age; hereditary models

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (51371197, 81072355 and 81373080), the Foundation of Beijing Municipal Science and Technology Commission (D121100004912003), and the Special Fund of Health Industry of Ministry of Health (201002011).

Corresponding author: YE Ling, E-mail: lye301@gmail.com

在Herbert等^[1]的全基因组关联队列研究中,位于胰岛素诱导基因2 (insulin-induced gene 2, INSIG2)上游的基因多态性位点rs7566605首次被证明与肥胖相关。然而,随后的人群研究未能获得一致的结论。由于基因对疾病的影响可能受到环境因素干扰,并且基因遗传效应在不同人种间存在较大差异。近年来,在中国及其他东亚国家开展的人群研究中,皆未发现该位点与肥胖或体质指数 (body mass index, BMI) 之间的关系。日本及韩国的研究发现rs7566605可能与血脂代谢存在关联^[2,3]。此外,动物实验也表明,该基因的过度表达会降低血浆甘油三酯 (triglycerides, TG) 水平^[4]。由此,我们推测该基因位点在亚洲人群中可能与血脂异常相关。

为此,本研究收集了两次参加2001年及2010年北京市万寿路地区社区健康调查、具有完整重复测量资料的老年人样本。我们假定在环境因素改变的情况下,个体对疾病持续易感可能是受到遗传因素的影响,将样本分为持续患病及持续未患病组,旨在探索调整环境因素影响后,INSIG2基因多态性rs7566605在中国老年人群中与肥胖及血脂代谢的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集同时参加过2001年和2010年两次北京市万寿路地区社区健康调查、具有完整重复测量资料并基因分型成功的老年人样本,共742例,其中男性279例,女性463例。

1.2 方法

采取二阶段分层整群抽样方法,第一阶段,随机抽取万寿路社区全部街道或社区 ($n = 300 \sim 600$) 中的5个社区。第二阶段,整群抽取5个社区中全部年龄 ≥ 60 岁的老年人。面对面问卷访谈方式调查全部符合标准的研究对象,由经过培训的调查员填写问卷内容,问卷设计符合国家标准,现场质控严格,数据采集客观,资料来源可靠。

1.3 调查内容

包括身体特征指标、血生化指标及环境因素,身体测量指标包括身高、体质量、腰围、臀围及血

压,测量过程采用标准测量工具及方法。血液生化指标使用标准试剂盒进行检测 (Boehringer Mannheim GmbH)。环境因素包括受教育程度,运动情况,烟草和乙醇使用等。体检由受过训练的护士和医师进行操作。饮酒被定义为在过去的5年内,平均每日饮酒量 $> 10\text{g}$ 且持续时间 > 1 年。吸烟的定义为连续或累积吸烟 ≥ 6 个月者。

本研究已通过解放军总医院医学伦理委员会审查,所有研究对象均已签署知情同意书。

1.4 诊断标准

满足以下任一条即为高脂血症。高胆固醇血症:血清总胆固醇 (total cholesterol, TC) $\geq 5.72\text{mmol/L}$;高甘油三酯血症:血清TG $\geq 1.7\text{mmol/L}$;低高密度脂蛋白胆固醇血症:男性血清高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) $< 1.03\text{mmol/L}$,女性血清HDL-C $< 1.3\text{mmol/L}$ 或已接受降脂治疗。

根据世界卫生组织 (WHO) 推荐的亚洲人群 (如中国) 的标准,将BMI分为3类: $18.6 \sim 23.9\text{kg/m}^2$,体质量正常; $24.0 \sim 27.9\text{kg/m}^2$,超重; $\geq 28.0\text{kg/m}^2$,肥胖。这些分类的制定是基于中国肥胖问题工作组进行Meta分析的结果^[5]。本研究中将BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ 作为诊断为肥胖的切点。

1.5 基因提取及分型

DNA标本通过标准蛋白酶K法从外周静脉血样品中提取,蛋白酶K为默克公司产品。使用Assay Design 3.1 (Sequenom, Inc.) 软件设计引物,PCR扩增后将产物加入384孔芯片中,利用MALDI-TOF MassARRAY system (Bruker- Sequenom, San Diego, CA) 进行基因分型分析。

1.6 统计学处理

采用SPSS16.0版软件包进行统计分析。正态连续性资料以均数 $\pm$ 标准差表示。正态计量资料的组间差异比较采用独立样本t检验或方差分析。计数资料采用Pearson χ^2 或Fisher确切概率法,利用多因素logistic回归模型分别评估显性遗传模型、隐性遗传模型、加性遗传模型及杂合子共显性遗传模型情况下,基因对疾病影响的比值比 (odds ratio, OR) 和95%可信区间 (95% confidence interval, 95%CI)。采用Haploview

4.2软件 (<http://www.broadinstitute.org/haploview>) 对基因分型数据进行Hardy-Weinberg平衡(HWE)检验, $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

研究对象10年基本特征变化情况如表1所示, 女性BMI、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、TG、TC、HDL-C及收缩压(systolic blood pressure, SBP)明显高于男性, 腰围及舒张压(diastolic blood pressure, DBP)则低于男性。与10年前相比, 两组人群(男性及女性)除BMI降低以外, FBG, TG, HDL-C及SBP都有所增加; 血清TC水平在男性人群中增加而在女性人群中降低; 同时, 10年间两组人群吸烟者比例降低, 饮酒者比例增加, 平均体育锻炼时间减少。

我们也比较了2001年及2010年不同基因型个体BMI, FBG及血脂代谢水平的差异, 同时观察随着研究对象年龄的增加基因型对各个指标的影响变化。表2结果表明, 2001年, 不同基因型比较, 男性人群血清FBG ($P = 0.045$) 及TG水平 ($P = 0.048$) 和女性人群HDL-C ($P = 0.024$) 水平差异存在统计学意义, 两组人群合并后, 不同基因型间FBG ($P = 0.007$) 及HDL-C水平 ($P = 0.005$) 的差异仍存在统计学意义。与多态性rs7566605野生GG基因型比较, 带有C等位

基因的个体血清FBG及TG水平略升高, 而HDL-C则表现为下降趋势。与10年前相比, 2010年所有观察对象的BMI, FBG及脂类代谢指标在不同基因型间差异均无统计学意义。

此外, 我们将研究对象分为10年持续患病和始终未患病两组, 在不同遗传模型下, 采用多因素logistic回归在两组间比较分析rs7566605不同基因型与肥胖、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症及低高密度脂蛋白胆固醇血症的关系。表3结果表明, 在显性及杂合共显性遗传模型下, rs7566605与高胆固醇血症及低高密度脂蛋白胆固醇血症相关, C等位基因可增加低高密度脂蛋白胆固醇血症的患病风险(显性模型: $P = 0.011$, $OR = 1.726$; 杂合共显性模型: $P = 0.002$, $OR = 1.890$), 而对高胆固醇血症存在保护作用(显性模型: $P = 0.008$, $OR = 0.601$; 加性模型: $P = 0.040$, $OR = 0.753$; 杂合共显性模型: $P = 0.015$, $OR = 0.634$)。

3 讨 论

血脂异常指血脂代谢障碍, 主要损害心血管系统, 导致冠心病及其他动脉粥样硬化性疾病。包括血浆中的胆固醇、TG和低高密度脂蛋白胆固醇血症在内的各种血脂的代谢异常, 又称高脂血症, 常表现为血浆TC水平升高的高胆固醇血症和

表1 742例纵向样本基线特征指标10年变化
Table 1 Changes of the characteristics for 742 subjects in 10 years in the longitudinal study

Item	Male(n = 279)		Female(n = 463)	
	In 2001	In 2010	In 2001	In 2010
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	67.17 $\pm$ 4.63	75.70 $\pm$ 4.88**	65.02 $\pm$ 4.72**	72.94 $\pm$ 5.13 ^{##} $\Delta\Delta$
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.26 $\pm$ 2.87	24.85 $\pm$ 3.06**	25.69 $\pm$ 3.31	25.13 $\pm$ 3.68 ^{##}
Waist circumference(cm, $\bar{x} \pm s$)	89.50 $\pm$ 8.31	91.27 $\pm$ 9.12**	85.40 $\pm$ 8.20**	87.09 $\pm$ 9.32 ^{##} $\Delta\Delta$
FBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.89 $\pm$ 1.48	6.27 $\pm$ 1.98**	6.01 $\pm$ 1.70**	6.20 $\pm$ 1.89
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.39 $\pm$ 0.85	1.64 $\pm$ 0.82**	1.71 $\pm$ 1.21**	1.72 $\pm$ 1.01 $\Delta\Delta$
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.97 $\pm$ 0.89	5.19 $\pm$ 1.01**	5.48 $\pm$ 1.01**	5.31 $\pm$ 1.04 ^{##} $\Delta\Delta$
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.26 $\pm$ 0.28	1.42 $\pm$ 0.40**	1.41 $\pm$ 0.32**	1.41 $\pm$ 0.36 $\Delta\Delta$
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	133.60 $\pm$ 17.96	139.86 $\pm$ 18.65**	135.57 $\pm$ 21.65	141.18 $\pm$ 20.26 ^{##}
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	78.47 $\pm$ 9.55	79.01 $\pm$ 9.88	77.84 $\pm$ 11.11	75.73 $\pm$ 9.80 ^{##} $\Delta\Delta$
Smoke[n(%)]				
Former smoker	81 (29.0)	89 (32.6)*	19 (4.1)**	22 (4.7) $\Delta\Delta$
Current smoker	67 (24.0)	46 (16.8)*	34 (7.3)**	19 (4.1) $\Delta\Delta$
Never smoker	131 (47.0)	144 (50.5)*	410 (88.6)**	422 (91.2) $\Delta\Delta$
Current drinker[n(%)]	80 (28.7)	111 (40.7)**	29 (6.3)**	42 (9.0) $\Delta\Delta$
Physical exercise[n(%)]				
Less than one hour	25 (9.0)	39 (14.3)	86 (18.6)	66 (14.1) ^{##}
One to three hours	220 (78.9)	216 (76.9)	350 (75.8)	361 (78.2) ^{##}
More than four hours	34 (12.2)	24 (8.8)	26 (5.6)	36 (7.7) ^{##}
Use of lipid-lowering drugs[n(%)]	23 (8.2)	33 (12.8)	55 (11.9)	78 (17.6) ^{##}

BMI: body mass index; FBG: fasting blood glucose; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure. 1mmHg = 0.133kPa. Compared with male in 2001, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with female in 2001, ^{##} $P < 0.01$; compared with male in 2010, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$

表2 2001及2010年rs7566605位点不同基因型血清脂类及空腹血糖水平差异
Table 2 Genetic effect on the levels of BMI, glucose and serum lipids in the surveys of 2001 and 2010 ($\bar{x} \pm s$)

Item	In 2001			<i>P</i>	In 2010			<i>P</i>
	GG	GC	CC		GG	GC	CC	
Male								
BMI(kg/m ²)	25.19 ± 3.04	25.24 ± 2.87	25.58 ± 2.19	0.804	24.87 ± 3.16	24.66 ± 3.00	25.25 ± 2.10	0.603
FBG(mmol/L)	5.92 ± 1.42	5.74 ± 0.97	6.47 ± 2.88	0.045	6.31 ± 1.96	5.99 ± 1.07	6.28 ± 1.60	0.221
TC(mmol/L)	5.0 ± 0.96	4.92 ± 0.84	5.09 ± 0.80	0.573	4.99 ± 0.95	4.83 ± 0.92	4.93 ± 0.91	0.381
TG(mmol/L)	1.26 ± 0.66	1.44 ± 0.82	1.67 ± 1.41	0.048	1.40 ± 0.60	1.45 ± 0.68	1.52 ± 0.68	0.598
HDL-C(mmol/L)	1.30 ± 0.26	1.24 ± 0.30	1.21 ± 0.26	0.168	1.37 ± 0.37	1.30 ± 0.36	1.25 ± 0.31	0.185
Female								
BMI(kg/m ²)	25.50 ± 0.32	25.90 ± 3.20	25.58 ± 3.58	0.458	24.88 ± 3.53	25.47 ± 4.06	25.09 ± 3.53	0.287
FBG(mmol/L)	6.00 ± 1.70	5.90 ± 1.42	6.40 ± 2.34	0.118	6.25 ± 2.05	6.19 ± 1.99	6.54 ± 2.64	0.519
TC(mmol/L)	5.56 ± 0.97	5.45 ± 1.08	5.34 ± 0.92	0.242	5.52 ± 0.96	5.44 ± 1.10	5.48 ± 0.99	0.744
TG(mmol/L)	1.62 ± 1.02	1.81 ± 1.38	1.63 ± 1.12	0.237	1.80 ± 0.98	1.87 ± 1.09	1.91 ± 1.13	0.667
HDL-C(mmol/L)	1.45 ± 0.32	1.36 ± 0.30	1.42 ± 0.25	0.024	1.50 ± 0.40	1.43 ± 0.35	1.47 ± 0.35	0.193
Combined								
BMI(kg/m ²)	25.39 ± 3.22	25.64 ± 3.09	25.58 ± 3.19	0.582	24.88 ± 3.31	25.15 ± 3.69	25.14 ± 3.14	0.582
FBG(mmol/L)	5.97 ± 1.60	5.83 ± 1.26	6.42 ± 2.51	0.007	6.28 ± 2.01	6.11 ± 1.69	6.46 ± 2.36	0.250
TC(mmol/L)	5.35 ± 1.00	5.24 ± 1.02	5.26 ± 0.89	0.333	5.32 ± 0.99	5.20 ± 1.08	5.30 ± 0.99	0.275
TG(mmol/L)	1.49 ± 0.92	1.66 ± 1.20	1.64 ± 1.21	0.105	1.65 ± 0.88	1.70 ± 0.97	1.79 ± 1.02	0.414
HDL-C(mmol/L)	1.39 ± 0.31	1.32 ± 0.31	1.35 ± 0.27	0.005	1.45 ± 0.40	1.38 ± 0.36	1.40 ± 0.35	0.051

BMI: body mass index; FBG: fasting blood glucose; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol

表3 4种遗传模型下rs7566605位点与肥胖及血脂代谢异常疾病间关联性分析
Table 3 Association of rs7566605 genotype with obesity and lipid-related phenotypes by logistic regression analysis under four hereditary models [n(%)]

Disease	n	rs7566605			Dominant model (CC+CG/GG)		Recession model (CC/CG+GG)		Heterogeneous codominant model (CG/CC+GG)		Additive model (GG/CG/CC)	
		GG	GC	CC	P	OR	P	OR	P	OR	P	OR
Obesity [#]	320	133 (52.8)	151 (54.1)	36 (50.7)	0.720	1.062	0.426	0.814	0.384	1.158	0.906	0.985
Dyslipidemia [△]	462	186 (81.6)	217 (83.8)	59 (83.1)	0.840	1.051	0.842	0.931	0.739	1.084	0.962	1.009
Hypercholesterolemia [△]	276	125 (58.1)	114 (45.8)	37 (54.4)	0.008	0.601	0.797	0.931	0.015	0.634	0.040	0.753
Hypertriglycerolemia [△]	175	63 (28.9)	88 (37.1)	24 (35.3)	0.120	1.366	0.976	1.009	0.130	1.346	0.258	1.175
Low HDL-C [△]	155	50 (22.2)	91 (35.5)	14 (25.9)	0.011	1.726	0.376	0.734	0.002	1.890	0.128	1.269

HDL-C: high density lipoprotein cholesterol. [#]: Adjusted by sex, age, and life style factors. [△]: Adjusted by sex, age, life style factors and BMI

TG水平升高的高甘油三酯血症, 以及HDL-C水平降低的低高密度脂蛋白胆固醇血症。现有研究结果证实, 高胆固醇血症和高甘油三酯血症可以增加冠心病及其他动脉粥样硬化性疾病患病风险, 而HDL-C水平与冠心病发病风险成负相关。血脂研究临床中心与冠心病一级预防试验 (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial, LRC-CPPT) 研究证实血TC水平下降10%, 冠心病发生的危险性降低20%。

位于INSIG2基因上游的SNP rs7566605最初由Herbert等^[1]证实与BMI相关。另外5个人群队列也获得相同结论, 但在其他队列研究中结果并不一致^[6]。在亚洲人群中亦未能重复出相同结果, 以往在中国儿童中开展的相关研究也未发现该位点对肥胖存在有效作用^[7]。在本研究中, 观察对象10年间的BMI

有所下降, 而相应的腰围及血脂指标却有所升高, 可能是由于随着老年人年龄的增长, 肌肉及骨骼含量部分丢失, 导致老年人体质量的下降, 而代表内脏脂肪含量的腰围指数则仍然增加, 因此认为老年人群单纯BMI下降并不能完全说明该人群肥胖状况的好转。此外, 我们也未观察到rs7566605与BMI及肥胖存在任何统计学关联, 可能由于不同人种存在遗传异质性, 同时样本量不足也可能造成假阴性结果, 结论有待更大样本研究验证。

动物及细胞水平研究已经证实^[4,8-10], INSIG2基因可以通过调节具有合成转录因子功能的固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element-binding proteins, SREBPs) 影响TC及TG在肝脏及其他器官内的合成代谢。已知INSIG2基因过表达会导致机体TG水平的升高^[11]。本研究中, C等位基因可导致男性

血清TG水平升高和女性HDL-C水平的降低,并且随着研究对象年龄的增长,基因型对血脂代谢的影响不再显著,说明年龄可能作为一个交互因素调节基因对血脂的作用。以往研究表明^[12],年龄的升高可以造成基因型间血脂水平差异的增加,结论与本研究结果相反,可能的原因是与以往研究中参与者主要来自中青年人群不同,本研究主要观察人群为老年人,随着年龄增长,老年人群各种疾病患病概率增加,降脂药物大量使用,同时吸烟行为减少,运动量降低等环境因素变化,可能冲淡基因对疾病的作用效应。因此,若将青、中、老年各个不同年龄段的研究对象同时纳入研究,结论则更为可靠。

以往研究证实,该位点对肥胖表型的影响可能遵循隐性遗传模型^[1],推测以往研究未发现关联可能由于未观察不同遗传模型对结果的影响,因此本研究采用多种遗传模型多因素logistic回归评价肥胖及血脂异常疾病的遗传效应。结果表明,在本研究人群中,rs7566605基因多态性在任何遗传模型下仍未发现与肥胖存在统计学关联。可能由于基因作用的人群异质性,亚洲人群未能发现与欧洲人群相同的结果,同时本研究样本量偏小也可能是导致阴性结果的原因。此外,我们观察到在显性或杂合共显性模型下,该位点与脂类代谢存在统计学关联,虽然本研究中rs7566605基因多态性位点的C等位基因可以使TG水平升高,然而,C等位基因可以增加低高密度脂蛋白胆固醇血症的患病风险,相反似乎在高胆固醇血症的致病过程中起到保护作用。本研究结论与以往日本人群的研究结果较为一致,发现C等位基因是日裔美国人高胆固醇血症的保护因素,但在日本本土人群中未发现相同结果^[2]。韩国人群的研究结果显示,C等位基因与血清胆固醇的升高有关^[3]。造成这种不一致结论的原因可能是,与日本及韩国人相比,日裔美国人及中国人的饮食结构中,脂类含量更高。研究表明,在甾醇过量的条件下,过表达的INSIG2结合到SREBP裂解激活蛋白上,以防止它将SREBPs转运到高尔基体,从而阻断胆固醇的合成^[9]。另外,本研究人群年龄明显高于之前的日本及韩国人群,如上文所示,年龄可能作为一个交互因素,影响基因对脂类代谢的作用效应,从而可能导致结论的不一致性。

本研究的研究对象来自随机抽样的社区人群,质量控制严格,样本代表性较好;此外,纵向样本可以观察年龄在基因和脂类代谢过程中的交互作用。多因素回归模型中,观察持续患病及持续未患病两组中基因的作用效应,减少环境因

素对基因效应的干扰,同时观察不同遗传模型下,该位点与疾病的关联,令结论更加全面。然而,本研究样本较小,使得研究结论的假阴性升高,更遗憾的是,本研究未能提供研究对象全面的饮食数据,无法评估饮食因素对血脂的影响,一定程度上降低了本研究结果的可靠性。

综上所述,在中国老年人群中,INSIG2基因上游基因多态性rs7566605 C等位点可导致男性血清TG水平升高和女性HDL-C水平的降低。并且随着研究对象年龄的增长,基因型对血脂代谢的影响不再显著。多因素调整的logistic回归模型显示rs7566605基因多态性在任何遗传模型下均未发现与肥胖存在统计学关联。然而,在显性或杂合共显性模型下,C等位基因基因可以增加低高密度脂蛋白胆固醇血症的患病风险,相反在高胆固醇血症的致病过程中起到保护作用。然而,由于本研究存在的局限性,结论有待在具有更多信息的大样本纵向研究中进一步验证。

【参考文献】

- [1] Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, *et al.* A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity[J]. *Science*, 2006, 312(5771): 279-283.
- [2] Oki K, Yamane K, Kamei N, *et al.* The single nucleotide polymorphism upstream of insulin-induced gene 2 (INSIG2) is associated with the prevalence of hypercholesterolaemia, but not with obesity, in Japanese American women [J]. *Br J Nutr*, 2009, 101(3): 322-327.
- [3] Cha S, Koo I, Choi SM, *et al.* Association analyses of the INSIG2 polymorphism in the obesity and cholesterol levels of Korean populations [J]. *BMC Med Genet*, 2009, 10: 96.
- [4] Chen K, Mo ZH, Xing XW, *et al.* Establishment of cell line stably expressing INSIG2 and its effects on fat metabolism[J]. *Basic Clin Med*, 2008, 28(7): 713-718. [陈科, 莫朝晖, 邢晓为, 等. INSIG2稳定表达细胞系的建立及该基因对脂肪代谢的影响[J]. *基础医学与临床*, 2008, 28(7): 713-718.]
- [5] WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies[J]. *Lancet*, 2004, 363(9403): 157-163.
- [6] Lyon HN, Emilsson V, Hinney A, *et al.* The association of a SNP upstream of INSIG2 with body mass index is reproduced in several but not all cohorts[J]. *PLoS Genet*, 2007, 3(4): e61.
- [7] Zhang H, Wang HJ, Ma J, *et al.* Relation between INSIG2 gene polymorphism and obesity, metabolic abnormalities in children and adolescents[J]. *Chin J Publ Health*, 2009, 25(5): 537-540. [张衡, 王海俊, 马军, 等. 青少

- 年肥胖及代谢异常与INSIG2基因多态性[J]. 中国公共卫生, 2009, 25(5): 537-540.]
- [8] Engelking LJ, Liang G, Hammer RE, *et al.* Schoenheimer effect explained—feedback regulation of cholesterol synthesis in mice mediated by Insig proteins[J]. J Clin Invest, 2005, 115(9): 2489-2498.
- [9] Yabe D, Brown MS, Goldstein JL. Insig-2, a second endoplasmic reticulum protein that binds SCAP and blocks export of sterol regulatory element-binding proteins[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(20): 12753-12758.
- [10] Cervino AC, Li G, Edwards S, *et al.* Integrating QTL and high-density SNP analyses in mice to identify Insig2 as a susceptibility gene for plasma cholesterol levels[J]. Genomics, 2005, 86(5): 505-517.
- [11] Takaishi K, Duplomb L, Wang MY, *et al.* Hepatic insig-1 or-2 overexpression reduces lipogenesis in obese Zucker diabetic fatty rats and in fasted/refed normal rats[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(18): 7106-7111.
- [12] Fornage M, Papanicolaou G, Lewis CE, *et al.* Common INSIG2 polymorphisms are associated with age-related changes in body size and high-density lipoprotein cholesterol from young adulthood to middle age[J]. Metabolism, 2010, 59(8): 1084-1091.
- (编辑: 周宇红)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》诚征广告

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、中国人民解放军总医院老年心血管病研究所主办、国内外公开发行的医学学术期刊, 主要交流老年心血管疾病, 尤其是老年心血管疾病合并其他疾病、老年两个以上器官疾病以及其他老年多发疾病的诊治经验与研究成果。刊登内容包括心血管系统、呼吸系统、神经系统、内分泌系统、肾脏系统、消化系统、骨骼系统等各个方面疾病, 涉及临床和基础研究等诸多领域, 为从事老年医学及其相关疾病专业的医疗、科研及教学人员必读的刊物。

《中华老年多器官疾病杂志》真诚欢迎国内外厂商来此发布药物、产品、技术和服务信息。我刊除彩色四封外, 还有精美彩色、黑白插页供选择。

需要刊登广告的客户, 可电话告知您的传真, 我们会立即将报价单传真给您, 洽商确定版位后, 将与您签订正式的刊登合同。

地址: 100853 北京市复兴路28号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: <http://www.mode301.cn>

E-mail: zhln dqg@mode301.cn