

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

高三酸甘油酯血症及脂蛋白元 CIII 基因之變異

Molecular Genetics of Hypertriglyceridemia, Combined Hyperlipidemia
and Dysbetalipoproteinemia

計畫編號：NSC 90-2320-B-002-104

執行期間：90 年 8 月 1 日至 91 年 7 月 31 日

主持人：高 照 村 台大醫學院醫事技術學系

一. 摘要

高三酸甘油酯血症在人類中是一種很普遍的代謝失調症。嚴重的高三酸甘油酯血症是腹痛及胰臟炎之危險因子。高三酸甘油酯血症中特別是遺傳性結合高脂血症及劣質脂蛋白血症有說是冠心症之潛伏的危險因子。本研究對高三酸甘油酯血症者分析脂蛋白元 CIII 中，3 端非轉譯區的 Sac I 多型性、第一個插入子的 Pvu II 多型性、胰島素反應區的 Fok I 與 Mva I 多型性，希望能找出與高三酸甘油酯血症之關聯性。比較 290 位高三酸甘油酯血症與 303 位正常血脂的對照組之脂蛋白元 CIII 的 Sac I，Fok I 與 Mva I 多型性，在正常組中與脂蛋白元 CIII 含量具有關連性（p 值分別為 < 0.001, 0.001 與 0.001），而只有 Sac I 與 Mva I 多型性與三酸甘油酯含量具有關連性（p 值分別為 0.010 與 0.030）；具有 Sac I，Fok I 與 Mva I 多型性的稀少對偶基因的患者容易罹患高三酸甘油酯血症，其勝算比分別為 1.844 (1.236 - 2.751)，2.127 (1.370 - 3.302)，2.362 (1.505 - 3.705)。因此 CIII 上的 Sac I，Fok I 與 Mva I 多型性在國人似乎與高三酸甘油酯血症有關聯。

關鍵詞：高三酸甘油酯血症、脂蛋白元 CIII、限制片段長度多型性

Abstract

Hypertriglyceridemia is a common metabolic disorder in the general population. Severe hypertriglyceridemia is a risk factor for abdominal pain and pancreatitis. Hypertriglyceridemia (HTG), especially familial combined hyperlipidemia and dysbetalipoproteinemia, have been theorized to be a potential risk factor for coronary heart disease. It may exist that a relatively large number of individuals have a genetic tendency to hypertriglyceridemia in Taiwan. In this study, we determined the association between the genetic variation in apolipoprotein CIII gene and hypertriglyceridemia. Comparison of the Sac I, Pvu II, Fok I and Mva I polymorphisms in apolipoprotein CIII between 209 hypertriglyceridemic patients and 303 normal subjects, there were significant associations of serum apolipoprotein CIII levels and Sac I, Fok I and Mva I polymorphisms in normal subjects ($p < 0.001$, 0.001 and 0.001 , respectively) only. There were also associations between serum triglyceride levels and Sac I ($p = 0.010$) and Mva I ($p = 0.030$) polymorphisms. Patients with the minor alleles of Sac I, Fok I and Mva I were more likely to be hypertriglyceridemic, and the odds ratio were 1.844 (95% confidence interval,

1.236 – 2.751), 2.127 (1.370 – 3.302) and 2.362 (1.505 – 3.705), respectively. These results demonstrated that genetic variations of the apolipoprotein CIII gene were likely to be significant markers for hypertriglyceridemia in T a i w a n e s e .

Keywords: Hypertriglyceridemia, Apolipoprotein CIII, Restriction Fragment Length Polymorphism
二、計畫緣由與目的

高三酸甘油酯血症在人類中是一種很普遍的代謝失調症。雖然其引起之原因有許多因素，包括飲食習慣，飲酒，活動性，藥物及不同之疾病等(Mancini et al 1991)，但很明顯的是有許多人是有遺傳之傾向的。許多人顯示其脂蛋白解脂酵素基因有變異(Santamarian-fojo 1992)，另有些人是脂蛋白元 CII 基因之缺陷。然而大部分高三酸甘油酯血症之病人其基因之缺陷仍未知。脂蛋白元 E 基因之變異會導至乳糜微粒及極低密度脂蛋白殘餘物清除之障礙。目前脂蛋白元 E 存在有三種常見之對偶基因分別是 E2，E3 及 E4。脂蛋白元 E2 對 B,E 接受器之結合力有缺陷(Mahley et al 1990)，因此帶有脂蛋白元 E2 者其血漿中上述之殘餘物濃度會升高。在劣質脂蛋白血症之病人中 90% 是屬於同質性的脂蛋白元 E2 攜帶者。劣質脂蛋白血症之病人易罹患冠狀動脈及週邊動脈之疾病。其他脂蛋白元 E 之變異也因為其結合力之缺陷而會和高脂血症及動脈粥狀硬化有關係(Wenham et al 1993)。我們發現正常國人同質性脂蛋白元 E2 之攜帶者佔 1.3% (Kao et al 1995)。可能也會有劣質脂蛋白血症之存在，

值得去探討。脂蛋白元 CIII 之濃度與血清中三酸甘油酯之量有相關，將人類脂蛋白元 CIII 之基因轉殖至老鼠體內時發現其三酸甘油酯之濃度上升(Ito et al 1990)。脂蛋白元 CIII 之大量表現也會降低 VLDL 對 glycosaminoglycan 之結合而減少 VLDL 在細胞表面之水解 (Ebara et al 1997)。而脂蛋白元 CIII 基因剔除之老鼠則不再有食後高三酸甘油酯血症之問題且表現出低血脂肪之情形，此也意味著脂蛋白元 CIII 對代謝之抑制作用(Maeda et al 1994)。脂蛋白元 CIII 之 RFLP 與高三酸甘油酯血症有關(Zeng et al 1994)。但有的卻持否定的結論(Helio et al 1994)。我們也無法在國人中得到其間之相關性(Wu et al 2000)。目前有關脂蛋白元 CIII 基因之變異與脂蛋白代謝之相關研究不多。一墨西哥裔之男孩其脂蛋白元 CIII 上第三十八個氨基酸 Gln 變成 Lys 而引起其血中三酸甘油酯之上升(Pullinger et al 1997)。脂蛋白元 CIII 上第五十八個氨基酸由 Lys 變成 Glu 時則會降低 30-40% 的脂蛋白元 CIII 之濃度，導致 HDL 內之脂蛋白元 E 增加而產生不典型且大顆粒的 HDL(von Eckardstein et al 1991)。因此如果脂蛋白元基因有變異則可能會影響到脂肪的代謝。哥本哈根有關 2906 位男性長達八年之研究發現隨著三酸甘油酯濃度之上升缺血性心臟病也跟著增加(Jeppesen et al 1995)。而利用多變數之分析 46413 位男性及 10864 位女性也得到一個結論便是三酸甘油酯之上升是心血管疾病之一獨立的危險因子(Austin et al

1998)。可見三酸甘油酯之上升對心血管疾病是一嚴肅的問題。為能正確診斷及早期治療，找出國人高三酸甘油酯血症之原因為當務之急。

三、結果與討論

正常對照組(NTG)總共收集了303位，其平均年齡為49.7歲，高三酸甘油酯血症組總共收集了290位，其平均年齡為54.3歲。以平均年齡而言，HTG組比NTG組高5歲，HTG組的平均BMI值比NTG組來的高；在生化血清脂質含量方面，HTG組的三酸甘油酯，總膽固醇與apoC-III的含量皆比NTG組高，而HDL-C的含量則為偏低。除了Pvu II多型性之外，Sac I, Fok I與Mva I，其基因型與對偶基因頻率在NTG與HTG兩組中之分佈皆具有統計學上的差異(表一)。具有Sac I, Fok I與Mva I多型性的稀少對偶基因的患者容易罹患高三酸甘油酯血症，其勝算比同時考慮性別、年齡與BMI值等干擾因子的影響後分別為1.844 (1.236 – 2.751)，2.127 (1.370 – 3.302)，2.362 (1.505 – 3.705)。因此脂蛋白元CIII基因上的Sac I, Fok I與Mva I多型性在國人似乎與高三酸甘油酯血症有關聯。

四、參考文獻

- [1] Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998, 81: 7B-12B
- [2] Ebara T, Ramakrishnan R, Steiner G, Schachter NS. Chylomicronemia due to apolipoprotein CIII overexpression in apolipoprotein E-null mice. *Apolipoprotein CIII-induced hypertriglyceridemia is not mediated by effects on apolipoprotein E.* *J Clin Invest* 1997, 99:2672-81
- [3] Helio T, Palotie A, Sane T, Tikkanen MJ, Kontula K. No evidence for linkage between familial hypertriglyceridemia and apolipoprotein B, apolipoprotein C-III or lipoprotein lipase genes. *Hum Genet* 1994, 94: 271-8
- [4] Ito Y, Azrolan N, O'Connell A et al. Hypertriglyceridemia as a result of human apo CIII gene expression in transgenic mice. *Science* 1990, 249:790-3
- [5] Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998, 97: 1029-36
- [6] Kao JT, Tsai KS, Chang CJ et al. The effects of apolipoprotein E polymorphism on the distribution of lipids and lipoproteins in the Chinese population. *Atherosclerosis* 1995, 114:55-9
- [7] Ko YL, Ko YS, et al. Interaction between obesity and genetic polymorphisms in the apolipoprotein CIII gene and lipoprotein lipase gene on the risk of hypertriglyceridemia in Chinese. *Human Genetics* 1997, 100:327-33.
- [8] Maeda N, Li H, Lee D, Oliver P, Quarfordt SH, Osada J. Targeted disruption of the apolipoprotein C-III gene in mice results in

- hypotriglyceridemia and protection from postprandial hypertriglyceridemia. *J Biol Chem* 1994, 269: 23610-6
- [9] Mahley RW, Innerarity TL, Rall JSC et al. Apolipoprotein E: Genetic variants provide insights into its structure and function. *Current Opinion in lipidology* 1990, 1:87-95
- [10] Mancini M, Steiner G, Betteridge DJ, Pometta D. Acquired (secondary) forms of hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1991, 68:17A-21A
- [11] Pullinger CR, Malloy MJ, Shahidi AK, Ghassemzadeh M, Duchateau P, Villagomez J, Allaart J, Kane JP. A novel apolipoprotein C-III variant, apoC-III (Gln38-->Lys), associated with moderate hypertriglyceridemia in a large kindred of Mexican origin. *J Lipid Res* 1997, 38: 1833-40
- [12] Santmarina-Fojo S. Genetic dyslipoproteinemias: Role of lipoprotein lipase and apolipoprotein CII. *Curr Opin Lipidol* 1992, 3:186-95
- [13] von Eckardstein A, Holz H, Sandkamp M, Weng W, Funke H, Assmann G. Apolipoprotein C-III(Lys58----Glu). Identification of an apolipoprotein C-III variant in a family with hyperalphalipoproteinemia. *J Clin Invest* 1991, 87: 1724-31
- [14] Wenham PR, McDowell IFW, Hodges VM et al. Rare apolipoprotein E variant identified in a patient with type III hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 1993, 99:261-71
- [15] Wu JH, Kao JT, Wen MS, Lo SK. DNA polymorphisms at the apolipoprotein A1-CIII loci in Taiwanese: correlation of plasma APOCIII with triglyceride level and body mass index. *J Formos Med Assoc* 2000, 99: 367-74
- [16] Zeng Q, Dammerman M, Takada Y, Matsunaga A, Breslow JL, Sasaki J. An apolipoprotein CIII marker associated with hypertriglyceridemia in Caucasians also confers increased risk in a west Japanese population. *Hum Genet* 1995, 95: 371-5

表一：高三酸甘油酯血症及正常對照組其 Apolipoprotein CIII 的基因型與對偶基因頻率之比較

		Normal subjects		HTG subjects		<i>p</i>
		n	Freq.	n	Freq.	
<i>Sac</i> I	CC	159	0.525	116	0.400	0.004
	CG	122	0.403	137	0.472	
	GG	22	0.072	37	0.128	
	C allele	440	0.726	369	0.636	
	G allele	166	0.274	211	0.364	
<i>Pvu</i> II	GG	268	0.884	262	0.907	0.321*
	GC	33	0.109	27	0.093	
	CC	2	0.007	0	0	
	G allele	569	0.939	551	0.953	
	C allele	37	0.061	27	0.047	
<i>Fok</i> I	TT	120	0.401	68	0.235	< 0.001
	TC	127	0.425	149	0.516	
	CC	52	0.174	72	0.249	
	T allele	367	0.614	285	0.493	
	C allele	231	0.386	293	0.507	
	CC	115	0.384	64	0.222	
<i>Mva</i> I	CT	127	0.425	153	0.529	< 0.001
	TT	57	0.191	72	0.249	
	C allele	357	0.597	281	0.486	
	T allele	241	0.403	297	0.514	