

## 过氧化物酶体增植物激活受体 $\gamma$ 基因多态性与冠心病研究进展\*

曾慧润<sup>1</sup> 张涛<sup>1</sup> 宋永砚<sup>2</sup>

**[提要]** 核受体过氧化物酶体增植物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )通过调控相关基因表达而增强胰岛素敏感性,促进脂肪细胞分化和脂肪形成,具有抗动脉粥样硬化、抗炎、抗氧化等特性。人类 PPAR $\gamma$  基因(PPARG)含有数以千计的变异位点,其中位于外显子区的 rs1801282 和 rs3856806,启动子区的 rs10865710 和 rs7649970 四个位点被广泛报道与冠心病(CHD)显著相关。在关联机制上,PPARG 基因变异主要通过引起血脂紊乱、升高血压、增加体脂含量、促进胰岛素抵抗等机制而增加 CHD 的风险。本文就 PPARG 基因多态性与 CHD 的相关性及关联机制作一综述。

**[关键词]** 过氧化物酶体增植物激活受体  $\gamma$ ;PPARG;多态性;冠心病;血脂

**doi:**10.13201/j.issn.1001-1439.2020.08.020

**[中图分类号]** R541 **[文献标志码]** A

### Progress in the associations between polymorphisms in peroxisome proliferator-activated receptor gamma and coronary heart disease

ZENG Huirun<sup>1</sup> ZHANG Tao<sup>1</sup> SONG Yongyan<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, 637000, China; <sup>2</sup>School of Preclinical Medicine, and Nanchong Key Laboratory of Metabolic Drugs and Biological Products, North Sichuan Medical College)

Corresponding author: SONG Yongyan, E-mail: songyongyan2014@foxmail.com

**Summary** By regulating the expression of related genes, nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) enhances insulin sensitivity, promotes adipocyte differentiation, and promotes adipogenesis. PPAR $\gamma$  has the characteristics of anti-atherosclerosis, anti-inflammation, and anti-oxidation. Human PPAR $\gamma$  gene (PPARG) contains thousands of polymorphic loci, among them two polymorphisms (rs1801282 and rs3856806) in the exon regions and two polymorphisms (rs10865710 and rs7649970) in the promoter regions were widely reported to be significantly associated with coronary heart disease (CHD). In mechanisms, the polymorphisms in PPARG increase the risk of CHD mainly by causing dyslipidemia, elevating blood pressure, increasing body fat content, and promoting insulin resistance. This review concentrates on the relationships between the polymorphisms in PPARG and CHD, as well as the underlying mechanisms.

**Key words** peroxisome proliferator-activated receptor gamma; PPARG; polymorphism; coronary heart disease; blood lipids

冠心病(CHD)是冠状动脉(冠脉)粥样硬化病变引起的血管腔狭窄或梗阻,进而导致心肌缺血、缺氧或坏死的心脏病,目前居我国疾病死亡构成的首位。过氧化物酶体增植物激活受体(PPAR)是核受体超家族的重要成员,其功能复杂多样,有研究表明其参与心脑血管疾病的发生和发展。PPAR包括PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$ 和PPAR $\gamma$ ,其中以PPAR $\gamma$ 的研究最为深入。目前在人体内共检测到8种PPAR $\gamma$ 亚型,命名为PPAR $\gamma$ 1~8。本文综述近年来PPAR $\gamma$ 基因(PPARG)多态性与CHD的相关性研究进展及潜在机制。

#### 1 PPARG 基因及其多态性

PPARG 基因位于人类 3 号染色体 p25 区域,全长约 150 kb,包含 11 个外显子和 10 个内含子。PPARG 基因呈现高度多态性,在美国国家生物技术信息中心 SNP 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)中检索,人 PPARG 基因内部及周围大约有 5 000 多个变异位点,其中绝大多数分布在内含子、基因 5'端和 3'端等非编码区。根据在基因中的分布位置可将这些变异位点分为启动子区多态性(rs10865710、rs7649970 等)、外显子区多态性(rs1801282、rs1805192 等)和内含子区多态性(rs1152002、rs709158 等)。

#### 2 PPARG 基因启动子区多态性与 CHD

启动子区 rs10865710 和 rs7649970 两个变异位点与 CHD 的相关性报道较多,其他位点如 25924 C>T、26348 A>C 和 93640 G>T 与 CHD

\* 基金项目:四川省教育厅重点项目(No:17ZA0172);南充市校企合作专项(No:NSMC2070403)

<sup>1</sup> 川北医学院临床医学系(四川南充,637000)

<sup>2</sup> 川北医学院基础医学院 代谢病药物与生物制品南充市重点实验室

通信作者:宋永砚,E-mail:songyongyan2014@foxmail.com

的相关性也有报道,但研究极少。

rs10865710 多态性(又名 -681C/G)存在于 PPAR $\gamma$ 3 基因的启动子区,位于 PPAR $\gamma$ 3 基因转录起始点上游 -681 bp 处,由 C 变异成 G。次要等位基因 G 在中国人群中的变异率为 0.28~0.36,在高加索人群中为 0.26~0.39,在非洲人群中为 0.22~0.24。Zhang 等<sup>[1]</sup>在中国人群中纳入 550 例 CHD 患者和 556 例对照,发现 rs10865710 多态性与 CHD 显著相关,G 等位基因携带者的 CHD 风险较非携带者显著升高 1.5 倍。Ding 等<sup>[2]</sup>在中国人群中也发现 rs10865710 多态性 G 等位基因显著增加 CHD 风险。但在高加索人群中,研究人员发现 rs10865710 多态性与 CHD 不相关<sup>[3-4]</sup>。Dallongeville 等<sup>[3]</sup>在法国人群中发现 rs10865710 多态性与 CHD 均不相关。Nikitin 等<sup>[4]</sup>分别以意大利人和俄罗斯人为研究对象,均未检测到 rs10865710 多态性与 CHD 存在显著相关性。因此,rs10865710 多态性对 CHD 的影响可能受种族影响,但需要进一步研究证实。

rs7649970 多态性(又名 -689C/T)存在于 PPAR $\gamma$ 2 基因的启动子区,位于 PPAR $\gamma$ 2 基因转录起始点上游 -689 处,由 C 变异成 T。次要等位基因 T 在中国人群中的变异率为 0.03~0.04,在高加索人群中为 0.10~0.14,在非洲人群中为 0.17~0.18。Li 等<sup>[5]</sup>在中国人群中发现 rs7649970 多态性与 CHD 显著相关。但也有研究在法国高加索人群及意大利人群中发现 rs7649970 多态性与急性冠脉综合征(ACS)不相关<sup>[3]</sup>。

### 3 PPAR $\gamma$ 基因外显子区多态性与 CHD

在外显子区,相关研究报道主要集中在 rs1801282 和 rs3856806 两个位点。其他外显子区多态性与 CHD 的相关性报道非常少见。

rs1801282 多态性(又名 Pro12Ala)位于 PPAR $\gamma$  基因第 5 外显子内,由 C 变异成 G。变异后遗传密码从 CCA 变成 GCA,对应的氨基酸从脯氨酸(Pro)变异成丙氨酸(Ala)。次要等位基因 G 在中国人群中的变异率为 0.03~0.04,在高加索人群中为 0.10~0.14,在非洲人群中为 0.01~0.02。Li 等<sup>[5]</sup>在中国人群中纳入 218 例心肌梗死(MI)患者和 626 例健康对照,发现 rs1801282 多态性与 MI 显著相关,G 等位基因频率在 MI 组显著升高。Wang 等<sup>[6]</sup>在中国人群中也有类似发现,G 等位基因携带者的 MI 风险较非携带者显著升高。在波兰人群中,Maciejewska-Skrendo 等<sup>[7]</sup>共纳入 246 例不稳定型心绞痛患者和 189 例健康对照,发现 rs1801282 多态性与不稳定型心绞痛显著相关,G 等位基因频率在不稳定型心绞痛组显著升高。Hasan 等<sup>[8]</sup>在埃及 2 型糖尿病(T2DM)患者中发现 G 等位基因携带者的 CHD 风险是非携带者的 3

倍。rs1801282 多态性与 CHD 的相关性可能受性别影响,Vogel 等<sup>[9]</sup>在丹麦人群中纳入 1 031 例 ACS 患者和 1 703 例对照,发现男性 rs1801282 多态性与 ACS 显著相关,GG 基因型参试者的 ACS 风险显著高于 CC 基因型参试者,而在女性中差异无统计学意义。Schneider 等<sup>[10]</sup>在德国人群中也有相似发现,男性 CHD 患者中 G 等位基因显著增加 CHD 的严重程度。

然而,另一些研究发现 rs1801282 多态性 G 等位基因显著降低 CHD 风险<sup>[11-13]</sup>。Ho 等<sup>[11]</sup>在中国香港人群中采用前瞻性研究分析了 rs1801282 多态性与 CHD 的相关性,发现 G 等位基因携带者 CHD 风险较 CC 基因型显著降低 75%。Ridker 等<sup>[12]</sup>在美国人群中纳入 523 例 MI 患者与 2 092 例对照者,发现 G 等位基因 MI 风险显著降低。在意大利人群中也观察到 GG 基因型参试者的 CHD 风险显著低于 C 等位基因携带者<sup>[13]</sup>。还有一些研究显示 rs1801282 多态性与 CHD 不相关<sup>[14-19]</sup>。在中国人<sup>[14-15]</sup>、英国人<sup>[16]</sup>、德国人<sup>[17]</sup>、韩国人<sup>[18]</sup>、土耳其人<sup>[19]</sup>中,均没有检测到 rs1801282 多态性与 CHD 之间存在显著相关性。

Wu 等<sup>[20]</sup>通过 Meta 分析,共纳入 22 项研究和 23 375 例参试者,发现在总体人群和高加索人群中 rs1801282 多态性与 CHD 显著相关,GG 基因型群体的 CHD 风险较 C 等位基因携带者显著升高。然而,其他几项 Meta 分析显示 rs1801282 多态性与 CHD 在总体人群和亚组人群中均不相关<sup>[3,21]</sup>。

rs3856806 多态性(又名 C161T 或 C1431T)位于 PPAR $\gamma$  基因第 11 外显子内,由 C 变异成 T,变异使遗传密码从 CAC 变成 CAT,但编码的氨基酸没有发生改变,仍为组氨酸,属于同义突变。次要等位基因 T 在中国人群中的变异率为 0.14~0.26,在高加索人群中为 0.08~0.15,在非洲人群中为 0.06~0.07。Zhou 等<sup>[22]</sup>在中国人群中纳入 864 例 CHD 患者和 1 008 例对照,发现 rs3856806 多态性与 CHD 显著相关,T 等位基因携带者的 CHD 风险较非携带者显著降低 40%。在澳大利亚人<sup>[23]</sup>和土耳其人<sup>[19]</sup>中,也观察到 T 等位基因携带者在 CHD 组中的频率较对照组显著降低。

然而,另一些研究发现 T 等位基因增加 CHD 风险<sup>[3,24]</sup>。Chao 等<sup>[24]</sup>在中国台湾人群中纳入 146 例 MI 患者和 146 例对照,发现 rs3856806 多态性与 MI 显著相关,TT 基因型的频率在 MI 组显著升高。有研究在意大利人群中也观察到 T 等位基因在 ACS 组中的频率较对照组显著升高。Dallongeville 等<sup>[3]</sup>在法国男性人群中发现 T 等位基因携带者的 CHD 风险显著高于非携带者,但在另一个包含 2 种性别的群体中未检测到 rs3856806 多态性与 CHD 相关,提示 rs3856806 多态性与 CHD 的相

关性可能与性别有关。Oladi 等<sup>[25]</sup>在伊朗人群中发现 T 等位基因携带者的 CHD 风险较非携带者升高 2 倍。还有研究显示 rs3856806 多态性与 CHD 不相关<sup>[26]</sup>。为明确 rs3856806 多态性与 CHD 的关系,各国研究人员针对该位点做了一系列 Meta 分析,但没有得到一致结果。有研究通过 Meta 分析提示 rs3856806 多态性与 CHD 相关, T 等位基因显著降低 CHD 风险<sup>[21]</sup>。但 Ding 等<sup>[27]</sup>的 Meta 分析得出了相反的结论, T 等位基因携带者的 CHD 风险显著高于非携带者。另外几项 Meta 分析显示 rs3856806 多态性与 CHD 不相关<sup>[28]</sup>。

#### 4 PPARG 基因内含子区多态性与 CHD

PPARG 基因内含子区多态性与 CHD 的相关性报道较少。rs709158 多态性位于 PPARG 基因的第六内含子,由 A 变异成 G 生成。在中国人群的研究中提示其显著增加 CHD 的风险<sup>[2]</sup>。

#### 5 PPARG 基因多态性与 CHD 的关联机制

PPARG 基因多态性主要通过影响血脂水平和血压而导致 CHD 的发生和发展。另外, PPARG 基因多态性还可能影响体脂含量、炎症、血糖和胰岛素水平等心血管病危险因素。

一系列研究结果显示, rs1801282 多态性 G 等位基因升高 TC<sup>[5-6,8,14]</sup>和 LDL-C 水平<sup>[6,8]</sup>,降低 HDL-C 水平<sup>[8,19]</sup>,从而增加 CHD 的风险,这与几项病例-对照研究发现 G 等位基因频率在 CHD 组中显著增高的研究结果相一致<sup>[3,5-10]</sup>。研究结果显示 rs3856806 多态性 T 等位基因显著降低 TG<sup>[29]</sup>水平,升高 HDL-C<sup>[22]</sup>水平,从而使 CHD 的风险降低,这与一些病例-对照研究<sup>[22]</sup>发现 T 等位基因频率在 CHD 组显著降低的研究结果相一致。2 项研究结果显示 rs7649970 多态性 T 等位基因升高 TG 和 TC 水平,从而使 CHD 的风险升高,这与在其研究中还发现 T 等位基因频率在 CHD 组显著升高的结果相一致<sup>[6-7]</sup>。

高血压是 CHD 的重要危险因素。Brunström 等<sup>[30]</sup>通过 Meta 分析,发现收缩压每降低 10 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),CHD 的风险就降低 17%。Cai 等<sup>[31]</sup>和李丹丹等<sup>[32]</sup>通过 Meta 分析,发现 rs1801282 多态性与高血压显著相关, G 等位基因显著降低高血压的风险,在亚组分析中发现 rs1801282 多态性仅在亚洲人群中与高血压相关,在高加索人群中的相关性无统计学意义。但是,也有研究结果显示 rs1801282 多态性 G 等位基因显著升高血压<sup>[5,8]</sup>。张晓伏等<sup>[33]</sup>报道在我国汉族和回族人群中 rs1801282 多态性与高血压不相关。

高血糖、胰岛素抵抗及其并发的 T2DM 是 CHD 的重要危险因素。Zhou 等<sup>[22]</sup>在中国人群中发现 rs3856806 多态性与血糖水平显著相关, T 等位基因携带者的血糖水平较非携带者显著降低。

#### 6 小结

综上所述,有关 PPARG 基因多态性与 CHD 关系的研究出现截然不同的结果,研究结果高度不一致的原因可能是 PPARG 基因多态性与环境因素等存在显著的交互作用,特定的等位基因在不同的环境条件下对 PPAR $\gamma$  的功能有不同的影响,不同的个体暴露于相同的环境等危险因素如吸烟、饮酒、高脂饮食、肥胖等,有基因易感性的个体更容易导致患病。另外,样本量、种族和人群异质性也可能是导致研究结果不一致的重要原因。

今后,一方面需开展多中心、多种族、大样本的前瞻性病例-对照研究以明确 PPARG 基因内的 CHD 易感位点及危险等位基因,另一方面需探讨不同等位基因与环境因素的交互作用,以及这种交互作用对 PPAR $\gamma$  功能的影响及相关信号通路。

#### 参考文献

- [1] Zhang X, Lv S, Guo C, et al. Gene-gene interaction between PPARG and CYP1A1 gene on coronary artery disease in the Chinese Han Population[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21):34398-34404.
- [2] Ding X, Wang R, Liu L, et al. Interaction between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and smoking on cardiovascular disease[J]. *Physiol Behav*, 2016, 153:28-32.
- [3] Dallongeville J, Iribarren C, Ferrières J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphisms and coronary heart disease[J]. *PPAR Res*, 2009, 2009:543746.
- [4] Nikitin AG, Chistiakov DA, Minushkina LO, et al. Association of the CYBA, PPARGC1A, PPARG3, and PPARG gene variants with coronary artery disease and metabolic risk factors of coronary atherosclerosis in a Russian population[J]. *Heart Vessels*, 2010, 25(3):229-236.
- [5] Li L, Cheng LX, Nsenga R, et al. Association between Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 and myocardial infarction in the Chinese Han population[J]. *Clin Cardiol*, 2006, 29(7):300-304.
- [6] Wang LP, Zhao LR, Cui HW, et al. Association between PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala polymorphism and myocardial infarction and obesity in Han Chinese in Hohhot, China[J]. *Genet Mol Res*, 2012, 11(3):2929-2938.
- [7] Maciejewska-Skrendo A, Pawlik A, Sawczuk M, et al. PPARA, PPARG and PPARGC1A gene polymorphisms in patients with unstable angina[J]. *Gene*, 2019, 711:143947.
- [8] Hasan NS, Kamel SA, Hamed M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  polymorphism (rs1801282) is associated with obesity in Egyptian patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus[J]. *J Genet Eng Biotechnol*, 2017, 15(2):409-414.

- [9] Vogel U, Segel S, Dethlefsen C, et al. PPAR $\gamma$  Prol2Ala polymorphism and risk of acute coronary syndrome in a prospective study of Danes[J]. *BMC Med Genet*, 2009, 10:52.
- [10] Schneider JG, Schiekofer S, von Eynatten M, et al. The proline 12 alanine substitution in the PPAR $\gamma$ 2 gene is associated with increased extent of coronary artery disease in men[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2009, 117(9):519–521.
- [11] Ho JS, Germer S, Tam CH, So WY, et al. Association of the PPAR $\gamma$  Prol2Ala polymorphism with type 2 diabetes and incident coronary heart disease in a Hong Kong Chinese population[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 97(3):483–491.
- [12] Ridker PM, Cook NR, Cheng S, et al. Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(5):859–863.
- [13] Galgani A, Valdes A, Erlich HA, et al. Homozygosity for the Ala allele of the PPAR $\gamma$ 2 Prol2Ala polymorphism is associated with reduced risk of coronary artery disease[J]. *Dis Markers*, 2010, 29(5):259–264.
- [14] 范例, 吴士尧, 严毓勤. 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  基因 Prol2Ala 多态性与冠心病的关系[J]. *中国综合临床*, 2010, 26(10):1043–1046.
- [15] 王玉霞, 宋玉萍, 周静, 等. PPAR $\gamma$ 2 基因 Prol2Ala 多态性与 2 型糖尿病合并冠心病的相关性[J]. *第四军医大学学报*. 2009, 30(24):3107–3109.
- [16] Tobin MD, Braund PS, Burton PR, et al. Genotypes and haplotypes predisposing to myocardial infarction: a multilocus case-control study[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(6):459–467.
- [17] Blüher M, Klemm T, Gerike T, et al. Lack of association between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-2 gene variants and the occurrence of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus [J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146(4):545–551.
- [18] Rhee EJ, Kwon CH, Lee WY, et al. No association of Prol2Ala polymorphism of PPAR-gamma gene with coronary artery disease in Korean subjects[J]. *Circ J*, 2007, 71(3):338–342.
- [19] Yilmaz-Aydogan H, Kurnaz O, Kurt O, et al. Effects of the PPAR $\gamma$  P12A and C161T gene variants on serum lipids in coronary heart disease patients with and without Type 2 diabetes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 358(1–2):355–363.
- [20] Wu Z, Lou Y, Jin W, et al. The Prol2Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene (PPAR $\gamma$ 2) is associated with increased risk of coronary artery disease: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e53105.
- [21] Qian Y, Li P, Zhang J, et al. Association between peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, delta, and gamma polymorphisms and risk of coronary heart disease: A case-control study and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(32):e4299.
- [22] Zhou X, Chen J, Xu W. Association between C1431T polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  gene and coronary artery disease in Chinese Han population[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(2):1863–1868.
- [23] Wang XL, Oosterhof J, Duarte N. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma C161->T polymorphism and coronary artery disease[J]. *Cardiovasc Res*. 1999, 44(3):588–594.
- [24] Chao TH, Li YH, Chen JH, et al. The 161TT genotype in the exon 6 of the peroxisome-proliferator-activated receptor gamma gene is associated with premature acute myocardial infarction and increased lipid peroxidation in habitual heavy smokers [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2004, 107(5):461–466.
- [25] Oladi M, Nohtani M, Avan A, et al. Impact of the C1431T polymorphism of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma (PPAR- $\gamma$ ) gene on fasted serum lipid levels in patients with coronary artery disease[J]. *Ann Nutr Metab*, 2015, 66(2–3):149–154.
- [26] 郑萍, 邢晓春, 秦勤. PPAR $\gamma$ C161-T 基因多态性对冠心病发病的影响[J]. *继续医学教育*, 2018, 32(7):83–85.
- [27] Ding S, Liu L, Zhuge QC, et al. The meta-analysis of the association of PPAR $\gamma$  P12A, C161T polymorphism and coronary heart disease [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2012, 124(19–20):671–677.
- [28] Wang P, Wang Q, Yin Y, et al. Association between Peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphisms and atherosclerotic diseases: A meta-analysis of case-control studies [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(9):912–925.
- [29] 蒋健刚, 兰景良, 杜晓马. 过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ 2 基因多态性与冠病易感性及血脂水平的关系研究[J]. *浙江医学*, 2016, 38(7):485–488.
- [30] Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: A systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(1):28–36.
- [31] Cai G, Zhang X, Weng W, et al. Associations between PPAR $\gamma$  polymorphisms and the risk of essential hypertension [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0181644.
- [32] 李丹丹, 杨旭明. 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ 2 基因 Prol2Ala 多态性与原发性高血压关系的 meta 分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(9):880–886.
- [33] 张晓伏, 李新茹, 薛新宏, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ 2 基因 Prol2Ala 多态性与宁夏回、汉族原发性高血压的关系 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(1):47–51.