

## 脂蛋白脂酶基因突变与内分泌代谢疾病的关系

任星星 郑爽 胡耀敏

**【摘要】** 脂蛋白脂酶是甘油三酯代谢的关键酶。脂蛋白脂酶基因突变将导致其结构和功能变异,通过影响其活性和含量而影响其脂解功能,进而影响全身脂质代谢和分布。研究发现,脂蛋白脂酶基因突变与高甘油三酯血症、肥胖、糖尿病等内分泌代谢疾病的发生、发展密切相关。脂蛋白脂酶基因可能成为上述疾病早期干预和治疗的新方向。

**【关键词】** 脂蛋白脂酶;基因突变;高甘油三酯血症;糖尿病

**Relationship between lipoprotein lipase gene mutation and metabolic diseases** Ren Xingxing, Zheng Shuang, Hu Yaomin. Department of Endocrinology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Hu Yaomin, Email: amin99@163.com

**【Abstract】** Lipoprotein lipase is a key enzyme of triglycerides metabolism. Mutations will cause variations in the structure and function of lipoprotein lipase gene, affecting the lipolytic function by altering its activity and level, which further affects the whole body lipid metabolism and distribution. Recent studies have found that these mutations are associated with hypertriglyceridemia, obesity, diabetes mellitus and so on. Lipoprotein lipase may become a novel target for the early prevention and treatment of these diseases.

**【Key words】** Lipoprotein lipase; Gene mutation; Hypertriglyceridemia; Diabetes mellitus

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 100-102)

脂蛋白脂酶(LPL)是基因突变最丰富的蛋白质之一,其突变位点涉及外显子、内含子和启动子,其中以外显子突变为最多。突变性质包括碱基置换、插入和缺失。随着 LPL 检测技术的改进和相关研究的深入,人们对 LPL 基因突变的认识不仅限于其对血脂水平的影响,而且延伸到临床医学的多个方面。本文旨在介绍 LPL 基因突变与内分泌代谢疾病关系的研究进展。

### 1 LPL 概述

人 LPL 基因位于第 8 染色体短臂 8p22 上,由 10 个外显子和 9 个内含子组成,其 mRNA 长 3000bp,编码 448 个氨基酸<sup>[1,2]</sup>。LPL 的活性形式为通过非共价键结合形成的同二聚体,催化中心由 Ser132、Asp156、His241 组成<sup>[3]</sup>。

LPL 在脂代谢和运输过程中扮演重要角色,主要是水解循环血液中乳糜微粒和极低密度脂蛋白中的甘油三酯,产生游离脂肪酸、乳糜微粒残留物

和中间密度脂蛋白<sup>[3-4]</sup>。LPL 催化反应产生的游离脂肪酸,既可以部分被局部组织吸收后加工处理成中性脂类储存于脂肪组织中,又可以氧化后或者直接储存于骨骼肌和心肌。除了水解作用之外,LPL 还可以和其他的脂蛋白相互作用,使之附着在血管壁,促进脂质和脂蛋白的交换,在大多数血浆脂蛋白颗粒的动力学方面起重要作用。

### 2 LPL 基因突变与疾病的关系

目前报告的 LPL 基因突变已达 110 多种,LPL 基因缺陷发生较多的是同义突变和错义突变,其中第 5、6 外显子突变发生较多,占有突变的 75%。根据突变发生的频率提示,对 LPL 基因应先扫描第 5、6 外显子,然后扫描第 3、4、8 外显子,LPL 基因缺陷检出率可达 95%<sup>[5]</sup>。LPL 基因突变可明显降低 LPL 的活性,导致其结构和功能改变,进而造成各种疾病。

**2.1 LPL 基因突变与高甘油三酯血症** LPL 基因常见的突变和高甘油三酯血症表型相关。据估计,大约 20%的高甘油三酯血症患者携带常见的 LPL 基因突变,包括 Asp9Asn、Asn291Ser、Trp86Arg、Gly188Glu、Pro207Leu、Asp250Asn 等。LPL 是脂代谢的关键酶,是 I 型和 V 型高脂蛋白血症的病因学基础<sup>[6]</sup>。LPL 基因

突变在严重高甘油三酯血症患者中起重要作用,在中度高甘油三酯血症患者中也频繁发生<sup>[7]</sup>。

Sun 等<sup>[8]</sup>研究显示,Leu452His 突变与小鼠高甘油三酯血症相关,他们将有 Leu452His 突变的 LPL 基因导入小鼠体内后,发现小鼠体内 LPL 及甘油三酯含量显著升高,而 LPL 的活性显著下降,并且引起小鼠肝脏中的脂肪含量升高,造成脂肪肝,进一步检测发现激素敏感性脂肪酶、甘油三酯酶、脂肪酸结合蛋白、解耦联蛋白活性均下降,认为 Leu452His 突变导致 LPL 功能障碍,并且在小鼠体内拮抗 AMP 活化蛋白激酶/过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$  信号通路。Surendran 等<sup>[9]</sup>对 86 例严重高甘油三酯血症患者进行 LPL、APOC2、APOA5、GPIHBP1 和脂肪酶成熟因子 1(LMF1)基因突变分析,发现具有 LPL 突变的患者占 34%。此研究发现常见的 LPL 基因突变是 Asp36Asn、Asn318Ser 和 Ser447X。Wright 等<sup>[10]</sup>对 19 例北爱尔兰的极重度高甘油三酯血症患者进行 LPL 基因序列分析,发现其中 8 例具有 4 个改变氨基酸序列的基因突变(Asp36Asn、Arg197His、Asn318Ser、Val340Ile),4 例患者存在 2 个 LPL 基因突变,进一步大样本分析表明 p.N318S 是北爱尔兰人患高甘油三酯血症的主要原因。

LPL 基因突变的功能分析研究表明 LPL 通过与 GPIHBP1 相互作用嵌合在血管内壁发挥作用。如果 LPL 基因发生突变导致 LPL 无法与 GPIHBP1 相互作用,LPL 则无法附着到血管内壁。研究发现 LPL C418Y 和 E412K 基因突变降低了 LPL 结合 GPIHBP1 的能力,从而使血浆中甘油三酯降解障碍,造成高甘油三酯血症<sup>[11]</sup>。

LPL 基因缺陷引起的脂代谢紊乱常在儿童及青春时期表现为血脂异常,并有家族聚集发病现象。潘晓东等<sup>[12]</sup>对 12 例严重乳糜血及明显家族聚集倾向的高甘油三酯血症患者进行基因分析,发现部分直系亲属甘油三酯水平均有不同程度升高,遗传倾向明显。在 LPL 基因检测中,除 2 例患者未检出突变外,8 例患者碱基置换集中发生在第 6 内含子 5' 端相同的几个位点,即 Introns6/5' 端 1388+73T→G、Introns6/5' 端 1388+108G→A、Introns6/5' 端 1388+82C→A,提示这几个位点可能是 LPL 的遗传标记。

**2.2 LPL 基因突变与肥胖** 肥胖是一种由多因素引起的慢性代谢性疾病,主要表现是脂肪组织过度堆积。目前,脂代谢相关因素是肥胖领域研究的热点。LPL 是脂蛋白降解过程中的关键酶,白色脂肪组

织中的 LPL 活性升高有助于机体脂质的贮存,骨骼肌中的 LPL 活性升高则有利于机体氧化产能,两者的平衡失调是影响体重的重要原因。有研究发现,在摄食和禁食过程中,脂肪和肌肉组织 LPL 可以被反向调控。即摄食与脂肪 LPL 活性升高、肌肉 LPL 活性降低有关。因此 LPL 基因是肥胖发生的一个重要候选基因,其内含子 8 区的 Hind 位点多态性与体内血脂水平、体重指数和脂肪细胞的早期发生等密切相关。

Wang 等<sup>[13]</sup>研究发现,在给神经元特异性 LPL 基因突变小鼠增肥过程中,LPL 纯合突变的小鼠肥胖程度最严重,说明 LPL 在小鼠肥胖程度的调节中起重要作用。Costabile 等<sup>[14]</sup>研究显示,肥胖受试者空腹和餐后的脂肪组织肝素释放 LPL 活性明显低于对照组受试者,mRNA 表达也同样偏低。近年来关于 LPL 基因单核苷酸多态性的研究结论不一致,并且存在性别差异。Ma 等<sup>[15]</sup>认为造成这种情况的原因可能是存在一些未经证实的因素调节 LPL 相关的肥胖。他们针对不同种类脂肪酸的摄入量与 LPL 基因变异的交互作用展开研究,发现多不饱和脂肪酸调节 rs320 引起女性患者的肥胖。等位基因 T 比 G 更容易引起多不饱和脂肪酸的摄入,可能是由于 T 与 rs320 周围过氧化物酶体增殖物活化受体反应元件有更高的亲和力。多聚不饱和脂肪酸可降低脂肪细胞 LPL 活性,减少甘油三酯储存和脂肪沉积而起到抗肥胖的作用。LPL 导致肥胖的性别差异是因为 LPL 在女性骨骼肌中的表达比男性高 160%。LPL 导致肥胖存在性别差异这一结论已在两个不相关的人群中得到验证<sup>[16-17]</sup>。

**2.3 LPL 基因突变与糖尿病** 糖尿病有明确的遗传倾向,在其发生、发展过程中,糖、脂及蛋白质代谢均发生紊乱。有研究表明,血甘油三酯及脂肪酸水平升高与胰岛素抵抗有关,提示影响脂代谢途径的基因可能在糖尿病的发生、发展中起一定作用<sup>[18]</sup>。

本研究小组的结果显示,LPL 基因敲除后不仅可导致血脂水平升高,还可导致血糖升高,推测 LPL 基因缺陷导致血糖升高可能是由脂毒性所致<sup>[19]</sup>。LPL 基因缺陷主要导致小鼠餐后血糖升高,对空腹血糖影响不大,50 周龄 LPL 基因敲除杂合子小鼠腹腔糖耐量试验 30~120 min 血糖和葡萄糖曲线下面积明显升高,出现类似 2 型糖尿病患者血糖高峰延迟、下降迟缓的表现<sup>[20]</sup>。进一步研究发现,LPL<sup>-/-</sup>小鼠脂代谢紊乱明显,血糖升高,并且存在胰岛素抵抗,认为皮下脂肪组织可能通过内质网应激参与 LPL<sup>-/-</sup>

小鼠胰岛素抵抗的发生<sup>[21]</sup>。另一项研究发现,随着甘油三酯水平的升高,糖耐量正常的 2 型糖尿病患者一级亲属胰岛素抵抗逐渐加重,机体代偿性分泌胰岛素使血糖维持在正常范围,最终出现胰岛分泌功能下降<sup>[22]</sup>。一系列的研究揭示了脂毒性在胰岛素抵抗、胰岛细胞衰竭乃至糖尿病的发生、发展中具有极其重要的作用。

Ding 等<sup>[23]</sup>研究也发现,LPL 基因敲除纯合子小鼠 16 周龄时出现空腹血糖升高,48 周龄时出现糖耐量减低和胰岛素抵抗。Qi 等<sup>[24]</sup>对 645 名中国汉族成人进行基因筛查,发现 H/H 基因型携带者尽管有良好的血脂谱,但相较其他基因型携带者,其 2 型糖尿病患病风险显著升高。LPL 基因 Pvu II 酶切位点多态性可预测中国人 2 型糖尿病的风险。

**2.4 LPL 基因突变与动脉粥样硬化** LPL 基因突变可导致 LPL 活性降低,影响其催化功能,甚至造成严重的以甘油三酯水平升高为主要特征的高脂血症。而血中甘油三酯水平的增加将抑制纤维蛋白的溶解,增加凝血倾向,促进动脉粥样硬化的形成和发展。即 LPL 基因突变在动脉粥样硬化或缺血性心脏病发生、发展过程中起重要作用。有研究表明,LPL 基因杂合子缺失(Asn291Ser、Asp9Asn 及 Gly188Glu 位点突变)引起 LPL 活性降低或表达减少,促进动脉粥样硬化的发生、发展<sup>[25]</sup>。

Saika 等<sup>[26]</sup>报道一例患有冠状动脉疾病合并严重动脉粥样硬化患者,对其 LPL 基因测序发现存在 Leu303Phe 突变。进一步研究发现,该突变导致 LPL 脂解能力明显下降,推测 Leu303Phe 突变有致动脉粥样硬化作用。LPL 基因突变有致动脉粥样硬化作用,也有抗动脉粥样硬化作用。Wittrup 等<sup>[25]</sup>研究表明,Gly188Glu、Asn291Ser 和 Asp9Asn 携带者甘油三酯水平升高,高密度脂蛋白-胆固醇水平降低,具有致动脉粥样硬化的脂质特征;而 Ser447Ter 携带者甘油三酯水平降低,高密度脂蛋白-胆固醇水平升高,具有抗动脉粥样硬化的脂质特征。Asn291Ser 突变者高密度脂蛋白-胆固醇水平显著降低,并且常见于早发性动脉粥样硬化患者。Gly188Glu 携带者患缺血性心脏病的危险性增加,Asp9Asn 携带者危险性轻度增加,而 Ser447Ter 携带者危险性却可能降低。在欧洲国家,健康人群中 Ser447Ter 携带者的概率约为 20%,该人群表现为 LPL 活性增高,甘油三酯水平降低、高密度脂蛋白-胆固醇水平升高,与未携带者相比,其发生动脉粥样硬化的风险降低<sup>[27]</sup>。

LPL 基因具有多态性和易变性,其基因突变导

致肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化等疾病的发生和发展。到目前为止,LPL 基因突变导致多种疾病的发病机制仍不清楚,但随着研究的不断深入和更多突变位点的发现,其机制将得到进一步的明确。在不久的将来,LPL 将作为基因治疗的新靶点,为高血脂、肥胖、糖尿病等疾病的治疗带来新的希望。

## 参 考 文 献

- [1] Wion KL, Kirchgeßner TG, Lusis AJ, et al. Human lipoprotein lipase complementary DNA sequence [J]. Science, 1987, 235 (4796): 1638-1641.
- [2] Salah A, Khan M, Esmail N, et al. Genetic polymorphism of S447X lipoprotein lipase (LPL) and the susceptibility to hypertension [J]. J Crit Care, 2009, 24(3): e11-e14.
- [3] Goldberg IJ, Merkel M. Lipoprotein lipase: physiology, biochemistry, and molecular biology [J]. Front Biosci, 2001, 6: D388-D405.
- [4] Aaltonen T, Adelman J, Akimoto T, et al. First measurement of W boson production in association with a single Charm quark in pp collisions at  $\sqrt{s}=1.96$  TeV [J]. Phys Rev Lett, 2008, 100 (9): 091803.
- [5] Gilbert B, Rouis M, Griglio S, et al. Lipoprotein lipase (LPL) deficiency: a new patient homozygote for the preponderant mutation Gly188Glu in the human LPL gene and review of reported mutations: 75% are clustered in exons 5 and 6 [J]. Ann Genet, 2001, 44(1): 25-32.
- [6] Nagasaka H, Kikuta H, Chiba H, et al. Two cases with transient lipoprotein lipase (LPL) activity impairment: evidence for the possible involvement of an LPL inhibitor [J]. Eur J Pediatr, 2003, 162(3): 132-138.
- [7] Evans D, Arzer J, Aberle J, et al. Rare variants in the lipoprotein lipase (LPL) gene are common in hypertriglyceridemia but rare in Type III hyperlipidemia [J]. Atherosclerosis, 2011, 214(2): 386-390.
- [8] Sun KY, Yang W, Huang YN, et al. Leu452His mutation in lipoprotein lipase gene transfer associated with hypertriglyceridemia in mice *in vivo* [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e75462.
- [9] Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, et al. Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia [J]. J Intern Med, 2012, 272(2): 185-196.
- [10] Wright WT, Young IS, Nicholls DP, et al. Genetic screening of the LPL gene in hypertriglyceridaemic patients [J]. Atherosclerosis, 2008, 199(1): 187-192.
- [11] Voss CV, Davies BS, Tat S, et al. Mutations in lipoprotein lipase that block binding to the endothelial cell transporter GPIHBP1 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(19): 7980-7984.
- [12] 潘晓冬, 杜兰萍, 孙立元, 等. 高甘油三酯血症患者脂蛋白脂肪酶基因检测意义 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(3): 227-229, 233.
- [13] Wang H, Astarita G, Taussig MD, et al. Deficiency of lipoprotein lipase in neurons modifies the regulation of energy balance and leads to obesity [J]. Cell Metab, 2011, 13(1): 105-113.
- [14] Costabile G, Annuzzi G, Di Marino L, et al. Fasting and postprandial adipose tissue lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in obesity and type 2 diabetes [J]. J Endocrinol Invest,



- neonatal diabetes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(3): E403-E410.
- [15] Oyadomari S, Koizumi A, Takeda K, et al. Targeted disruption of the Chop gene delays endoplasmic reticulum stress-mediated diabetes[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(4): 525-532.
- [16] Sou SN, Ilieva KM, Polizzi KM. Binding of human BiP to the ER stress transducers IRE1 and PERK requires ATP[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 420(2): 473-478.
- [17] Laybutt R, Preston A, Akerfeldt M, et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to beta-cell apoptosis in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2006, 55(1): A58.
- [18] Liu M, Hodish I, Rhodes CJ, et al. Proinsulin maturation, misfolding, and proteotoxicity[J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2007, 104(40): 15841-15846.
- [19] Babaya N, Nakayama M, Moriyama H, et al. A new model of insulin-deficient diabetes: male NOD mice with a single copy of Ins1 and no Ins2[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(6): 1222-1228.
- [20] Leroux L. Compensatory responses in mice carrying a null mutation for Ins1 or Ins2 [J]. *Diabetes*, 2001, 50(90001): S150-S153.
- [21] Araki E, Oyadomari S, Mori M. Impact of endoplasmic reticulum stress pathway on pancreatic beta-cells and diabetes mellitus[J]. *Exp Biol Med (May-wood)*, 2003, 228(10): 1213-1217.
- [22] Mori K. Tripartite management of unfolded protein in the endoplasmic reticulum[J]. *Cell*, 2000, 101(5): 451-454.
- [23] Harding HP, Zhang YH, Bertolotti A, et al. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response[J]. *Mol Cell*, 2000, 5(5): 897-904.
- [24] Bertolotti A, Zhang YH, Hendershot LM, et al. Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(6): 326-332.
- [25] Biden TJ, Boslem E, Chu KY, et al. Lipotoxic endoplasmic reticulum stress, beta cell failure, and type 2 diabetes mellitus[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(8): 389-398.
- [26] Teodoro-Morrison T, Schuiki I, Zhang L, et al. GRP78 overproduction in pancreatic beta cells protects against high-fat-diet-induced diabetes in mice[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(5): 1057-1067.
- [27] Yamagishi N, Ueda T, Mori A, et al. Decreased expression of endoplasmic reticulum chaperone GRP78 in liver of diabetic mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(1): 364-370.
- [28] Ladiges WC, Knoblaugh SE, Morton JF, et al. Pancreatic beta-cell failure and diabetes in mice with a deletion mutation of the endoplasmic reticulum molecular chaperone gene P58 (IPK)[J]. *Diabetes*, 2005, 54(4): 1074-1081.

(收稿日期: 2014-11-16)

(上接第 102 页)

- 2011, 34(5): E110-E114.
- [15] Ma Y, Tucker KL, Smith CE, et al. Lipoprotein lipase variants interact with polyunsaturated fatty acids for obesity traits in women: replication in two populations[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(12): 1323-1329.
- [16] Nicklas BJ, Ferrell RE, Rogus EM, et al. Lipoprotein lipase gene variation is associated with adipose tissue lipoprotein lipase activity, and lipoprotein lipid and glucose concentrations in overweight postmenopausal women[J]. *Hum Genet*, 2000, 106(4): 420-424.
- [17] Jemaa R, Tuzet S, Portos C, et al. Lipoprotein lipase gene polymorphisms: associations with hypertriglyceridemia and body mass index in obese people[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1995, 19(4): 270-274.
- [18] Shirakawa T, Nakajima K, Yatsuzuka S, et al. The role of circulating lipoprotein lipase and adiponectin on the particle size of remnant lipoproteins in patients with diabetes mellitus and metabolic syndrome[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 440: 123-132.
- [19] 王娟, 胡耀敏, 刘学荣, 等. Asn291Ser 和 Lys312InsC 联合突变脂蛋白脂酶蛋白功能研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(2): 150-152.
- [20] 金晶, 胡耀敏, 李圣贤, 等. 脂蛋白脂酶基因敲除小鼠糖脂代谢及胰岛素敏感性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(5): 427-429.
- [21] 金晶, 胡耀敏, 李圣贤, 等. 脂蛋白脂肪酶基因敲除小鼠糖脂代谢与脂肪组织内质网应激研究[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2011, 31(4): 401-405.
- [22] 黄融, 范竹萍, 陈雅文, 等. 三酰甘油对糖耐量正常的 2 型糖尿病家系一级亲属代谢状况的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(19): 2160-2162.
- [23] Ding YL, Wang YH, Huang W, et al. Glucose intolerance and decreased early insulin response in mice with severe hypertriglyceridemia [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2010, 235(1): 40-46.
- [24] Qi Y, Liu J, Wang W, et al. The HindIII polymorphism in the lipoprotein lipase gene predicts type 2 diabetes risk among Chinese adults[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(13-14): 1229-1233.
- [25] Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis [J]. *Circulation*, 1999, 99(22): 2901-2907.
- [26] Saika Y, Sakai N, Takahashi M, et al. Novel LPL mutation (L303F) found in a patient associated with coronary artery disease and severe systemic atherosclerosis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2003, 33(3): 216-222.
- [27] Moennig G, Wiebusch H, Enbergs A, et al. Detection of missense mutations in the genes for lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase in patients with dyslipidemia undergoing coronary angiography[J]. *Atherosclerosis*, 2000, 149(2): 395-401.

(收稿日期: 2014-11-03)