



## 妊娠糖尿病载脂蛋白C3基因Sst I多态性与血脂关系的研究\*

唐芳梅<sup>1</sup>, 白怀<sup>2</sup>, 关林波<sup>2</sup>, 刘兴会<sup>3</sup>, 范平<sup>2</sup>, 周密<sup>3</sup>, 吴玉洁<sup>3</sup>, 刘思旭<sup>1</sup>, 王玉峰<sup>2</sup>, 李德华<sup>1△</sup>

1. 四川大学华西护理学院/四川大学华西第二医院 质量控制办公室(成都 610041);

2. 四川大学华西第二医院 遗传代谢性疾病及围生医学实验室(成都 610041); 3. 四川大学华西第二医院 妇产科(成都 610041)

**【摘要】目的** 探讨妊娠糖尿病(GDM)患者血脂的改变是否与载脂蛋白C-3(APOC3)基因Sst I酶切位点多态性有关。**方法** 应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术检测1 027例正常妊娠对照者和630例GDM患者APOC3基因Sst I多态性。酶法测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和血糖(Glu),化学发光法测定血浆胰岛素(INS)。免疫透射比浊法测定载脂蛋白A1(apoA1)和B(apoB)水平。**结果** APOC3基因Sst I多态位点S1和S2等位基因频率在GDM组和对照组分别为0.704/0.296和0.721/0.279。APOC3基因Sst I多态性基因型频率、等位基因频率在GDM组和正常对照组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。GDM组S2S2和S1S2基因型者与S1S1者相比,血浆HDL-C水平较高,而致动脉硬化指数(AI)值较低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );GDM患者进一步划分为肥胖和非肥胖亚组后,APOC3基因型与HDL-C水平的关系仅在肥胖亚组观察到,而与AI值的关系在两个亚组均能观察到;此外,在肥胖GDM孕妇S2S2基因型者其血浆TG水平高于S1S1和S1S2型者( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),而非肥胖GDM孕妇S2S2型者其apoB/apoA1比值低于S1S1型携带者( $P<0.05$ )。正常妊娠对照组未见上述血脂和载脂蛋白水平具有显著差异变化存在。**结论** GDM患者APOC3基因Sst I位点基因型与血浆HDL-C和TG含量以及AI和apoB/apoA1比值有一定的关系,其中血脂水平和载脂蛋白比值的变化具有体质量指数依赖的特征,但未见该位点与GDM的发生有关。

**【关键词】** 载脂蛋白C-3 妊娠期糖尿病 基因多态性 血脂 致动脉粥样硬化指数

**Association Between Apolipoprotein C-3 Sst I Polymorphism and Serum Lipids in Patients With Gestational Diabetes Mellitus**  
TANG Fangmei<sup>1</sup>, BAI Hua<sup>2</sup>, GUAN Linbo<sup>2</sup>, LIU Xinghui<sup>3</sup>, FAN Ping<sup>2</sup>, ZHOU Mi<sup>3</sup>, WU Yujie<sup>3</sup>, LIU Sixu<sup>1</sup>, WANG Yufeng<sup>2</sup>, LI Dehua<sup>1△</sup>. 1. West China School of Nursing, Sichuan University/Quality Control Department, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Laboratory of Genetic Disease and Perinatal Medicine, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: 562372162@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the apolipoprotein C-3 (APOC3) gene Sst I polymorphism and its relationship with changes in serum lipids in patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 630 pregnant women with GDM and 1027 normal pregnant controls were covered in the study. The genotype and allele frequencies of APOC3 Sst I polymorphism were analyzed by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and glucose (Glu) were measured by enzymatic methods. Plasma insulin (INS) was measured by chemiluminescence. Apolipoproteins A 1 (apoA1) and B (apoB) levels were measured by turbidimetric immunoassay. **Results** The allele frequencies of S1 and S2 of the APOC3 polymorphism at the Sst I locus were 0.704 and 0.296 in the GDM group and 0.721 and 0.279 in the control group, respectively. There was no significant difference in genotype frequency and allele frequency of APOC3 Sst I polymorphism between the GDM and the control groups ( $P>0.05$ ). In the GDM group, those with S2S2 and S1S2 genotypes had higher plasma HDL-C levels and lower atherogenic index (AI) values than those with S1S1 genotype did, with the differences being statistically significant (all  $P<0.05$ ). GDM patients were then divided into obesity and non-obesity subgroups. Further subgroup analysis showed that the association of APOC3 genotype with changes in HDL-C levels was observed only in obese GDM patients, while the association of APOC3 genotype with changes in AI values was observed in both obese and nonobese patients. In addition, in obese GDM patients, those with S2S2 genotype had significantly higher plasma TG levels than those with S1S1 and S1S2 genotypes did ( $P<0.05$  and  $P<0.01$ , respectively). In non-obese GDM patients, those with S2S2 genotype had significantly lower apoB/apoA1 ratio than S2S2 carriers did ( $P<0.05$ ). No genotype-related effect on lipid and apolipoprotein variations was evident in the normal controls. **Conclusion** APOC3 Sst I polymorphism in GDM patients is associated with HDL-C and TG levels as well as AI value and apoB/apoA1 ratio. The changes in lipid levels and

\* 国家自然科学基金(No. 39870749)和四川省科技厅重点研发项目(No. 2019YFS0401)资助

△ 通信作者, E-mail: 562372162@qq.com

apolipoprotein ratio showed BMI-dependent features. However, association between polymorphism at the locus and the development of GDM was not observed.

**【Key words】** Apolipoprotein C-3 Gestational diabetes mellitus Gene polymorphism Lipids Atherogenic index

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠妇女最常见的代谢紊乱性疾病<sup>[1]</sup>,在我国孕妇人群中发病率达到11.91%<sup>[2]</sup>。GDM的病因目前尚未阐明,研究显示该病与遗传因素<sup>[3]</sup>、血脂异常<sup>[4]</sup>、氧化应激<sup>[5]</sup>、炎症<sup>[6]</sup>等相关。

载脂蛋白C3(apolipoprotein C3, APOC3)是由肝脏和小肠合成的糖蛋白,为富含甘油三酯脂蛋白如极低密度脂蛋白(VLDL)和乳糜微粒(CM)的主要蛋白质组分,在血脂如三酰甘油(TG)等代谢中发挥重要作用。APOC3基因研究最多的Sst I多态性位点(rs5128或3238C>G)位于基因的3'端非翻译区,该位点S2等位基因与APOC3、TG以及HDL-C水平等有关<sup>[7-8]</sup>,并发现S2的变异与中度和重度高三酰甘油血症存在关联<sup>[9]</sup>,且S2变异体可能影响APOC3 mRNA的稳定性<sup>[10]</sup>。鉴于TG等血脂水平的变化与APOC3基因Sst I多态性密切相关,该基因也成为GDM的候选基因。迄今为止,APOC3基因Sst I多态性是否与GDM、妊娠妇女血脂水平的变化存在关联尚未见报道。本研究旨在分析GDM患者及对照妊娠妇女APOC3基因Sst I多态性与临床及相关代谢指标的关系,对探讨GDM发生的遗传学病因及其代谢异常的机制具有重要意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

GDM组:按国际糖尿病研究协会(IADPSG)推荐的GDM诊断标准确诊的GDM孕妇<sup>[11]</sup>,即孕妇空腹血糖 $\geq 5.1$  mmol/L,或者餐后1 h血糖 $\geq 10.0$  mmol/L,或者餐后2 h血糖 $\geq 8.5$  mmol/L,共630例。对照组:正常妊娠孕妇,共1 027例。以上两组均经询问病史和体检,排除孕前糖尿病及其他妊娠期疾病和多胎妊娠,以及心、肺、肝、肾及其他内分泌疾病,来自2013年1月-2020年12月四川大学华西第二医院孕期建卡和分娩的孕妇,均为成都地区汉族人。该研究经四川大学华西第二医院伦理委员会批准(批准号2017-033),所有研究对象均签署了知情同意书。

### 1.2 血液基因组DNA的分离及聚合酶链反应扩增

参照ERLICH<sup>[12]</sup>微量DNA全血提取法从500  $\mu$ L外周血中分离基因组DNA。聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)引物参照文献<sup>[13]</sup>合成。引物序列上游5'-CATGGTTGCCTACAGAGGAGT-3',下游5'-

TGACCTTCCGCACAAAGCTGT-3',由上海生工生物有限公司合成。PCR反应体系总体积为25  $\mu$ L,含0.25  $\mu$ mol引物,12.5  $\mu$ L Taq PCR预混液,10  $\mu$ L双蒸水,1  $\mu$ L DNA模板。PCR反应条件为95  $^{\circ}$ C预变性5 min后,95  $^{\circ}$ C 30 s,65  $^{\circ}$ C 30 s,72  $^{\circ}$ C 1 min,31个循环后72  $^{\circ}$ C最后延伸10 min。

### 1.3 PCR扩增产物的消化及电泳

参照文献的方法<sup>[14]</sup>,在PCR扩增产物中加入10 U限制性内切酶Sac I (Sst I),37  $^{\circ}$ C保温3 h。酶切产物加入2.5%琼脂糖凝胶板样品槽中,在TBE缓冲液中电泳40 min,紫外光下拍照。

### 1.4 血生化指标分析

使用化学发光法测定血浆胰岛素(insulin, INS),采用酶法试剂盒测定血糖(glucose, Glu)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和总胆固醇(total cholesterol, TC)。载脂蛋白A1(apolipoproteins A 1, apoA1)和载脂蛋白B(apoB)的测定用免疫透射比浊法(ITA)。

胰岛素抵抗水平的分析指标HOMA稳态模型(Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA-IR)为空腹血糖(mmol/L) $\times$ 空腹胰岛素水平( $\mu$ U/mL)/22.5<sup>[15]</sup>。致动脉硬化指数(atherogenic index, AI)=(TC-HDL-C)/HDL-C<sup>[16]</sup>。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0进行数据分析。GDM组和对照组基因型频率使用基因计数法,两组等位基因频率的比较采用卡方检验。不同基因型亚组间的临床指标和代谢水平差异用ANOVA分析。APOC3基因的基因型进行Hardy-Weinberg平衡检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 APOC3基因Sst I位点多态性分析

PCR产物经Sac I限制性内切酶水解后,出现3种基因型:S1S1纯合子显示为590 bp 1条带;S2S2纯合子为365 bp、225 bp 2条带;S1S2杂合子为590 bp、365 bp、225 bp 3条带(图1)。

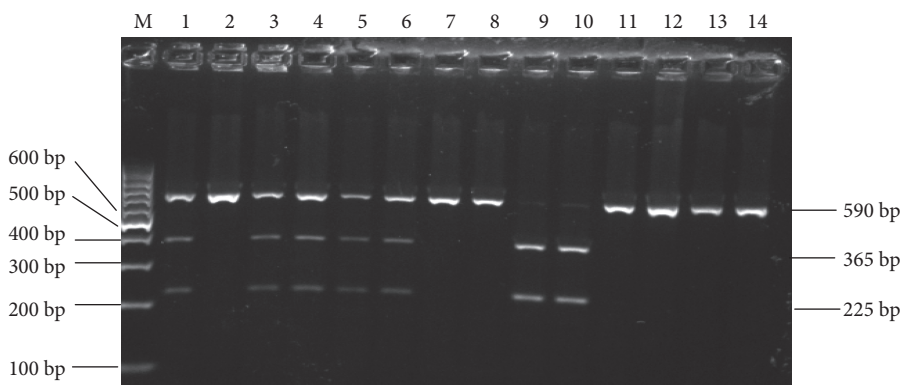


图 1 APOC3基因Sst I 多态性位点酶切电泳图

Fig 1 Enzyme electrophoresis of APOC3 Sst I polymorphism

M: DNA marker; 2, 7, 8, 11, 12, 13, and 14: S1S1 genotype; 9 and 10: S2S2 genotype; 1, 3, 4, 5, and 6: S1S2 genotype.

2.2 APOC3基因型和等位基因频率的分布和比较

GDM组和对照组APOC3基因Sst I 多态性基因型频率分布符合Hardy-Weinberg平衡遗传定律(P均>0.05), 达到遗传平衡, 具有群体代表性。由表1可见, GDM组和对照组S1和S2等位基因频率分别为0.704/0.296和0.721/0.279。未见两组之间基因型和等位基因频率的分布差异有统计学意义。

2.3 APOC3基因不同基因型亚组间临床和代谢指标的比较

由表2可见, GDM组APOC3基因Sst I 位点携带S1S2基因型和S2S2基因型者其HDL-C水平高于S1S1型者

表 1 GDM组和对照组APOC3基因Sst I 多态位点基因型及等位基因频率分布

Table 1 Distribution of APOC3 Sst I genotype and allele frequency in GDM and control groups

APOC3 Sst I	Frequency		P
	GDM (n=630)	Control (n=1027)	
Genotype			0.332
S1S1	0.486	0.521	
S1S2	0.436	0.400	
S2S2	0.078	0.079	
Allele			0.303
S1	0.704	0.721	
S2	0.296	0.279	

表 2 APOC3 基因Sst I 多态性不同基因型亚组临床和代谢指标在GDM组和对照组的比较

Table 2 Comparison of clinical and metabolic parameters of subjects with different genotypes of APOC3 Sst I polymorphism in GDM and control groups

Parameter	GDM group			Control group		
	S1S1 (n=306)	S1S2 (n=275)	S2S2 (n=49)	S1S1 (n=535)	S1S2 (n=411)	S2S2 (n=81)
Delivery BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	26.70±1.35	26.91±3.03	26.98±5.01	26.56±2.52	26.74±2.95	26.76±2.44
Fasting INS/(pmol/L)	14.91±24.35	15.11±17.48	16.70±15.32	10.66±7.20	11.05±8.12	10.41±6.44
Fasting Glu/(mmol/L)	4.65±0.89	4.58±0.72	4.63±0.74	4.40±0.80	4.39±0.61	4.37±0.50
HOMA-IR	3.81±11.96	3.34±5.06	3.69±3.90	2.15±2.23	2.28±2.74	2.08±1.61
Triglycerides/(mmol/L)	3.85±1.56	3.85±1.62	4.14±2.13	3.61±1.42	3.73±1.47	3.71±1.36
TC/(mmol/L)	5.94±1.36	6.00±1.08	6.03±1.38	6.09±1.11	6.08±1.02	6.18±1.19
HDL-C/(mmol/L)	1.93±0.42	2.03±0.46**	2.11±0.42**	1.98±0.42	2.03±0.40	2.00±0.42
LDL-C/(mmol/L)	2.96±0.88	2.97±1.02	2.89±0.99	3.23±1.05	3.14±0.90	3.28±1.01
Atherogenic index	2.14±0.55	2.03±0.54*	1.88±0.44**	2.14±0.59	2.06±0.57	2.18±0.65
apoA1/(g/L)	2.27±0.38	2.32±0.37	2.37±0.35	2.35±0.41	2.41±0.47	2.35±0.39
apoB/(g/L)	1.15±0.25	1.16±0.25	1.13±0.31	1.16±0.27	1.15±0.26	1.17±0.27
apoB/apoA1 ratio	0.52±0.13	0.51±0.13	0.49±1.50	0.51±0.15	0.49±0.14	0.51±0.14

\* P<0.05, \*\* P<0.01, vs. S1S1 genotype carriers in the same group.

( $P < 0.01$ ); 而AI均低于S1S1型者( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。对照组未见该位点不同基因型者临床或代谢指标存在差异。

进一步将GDM孕妇分为肥胖(体质量指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ )和非肥胖(体质量指数 $< 25 \text{ kg/m}^2$ )亚组后, APOC3多态性与HDL-C的关系仅在肥胖亚组观察到, 而与AI的关系在

肥胖和非肥胖亚组均能观察到(表3)。此外, 在肥胖GDM孕妇S2S2基因型携带者其血浆TG水平高于S1S1和S1S2型携带者( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 而在非肥胖GDM孕妇S2S2型携带者其apoB/apoA1比值低于S1S1型携带者( $P < 0.05$ )(表3)。

表3 肥胖和非肥胖GDM孕妇APOC3基因Sst I位点不同基因型亚组临床和代谢指标

Table 3 Clinical and metabolic parameters of obese and non-obese GDM subjects with different APOC3 gene Sst I genotypes

Parameter	Overweight/Obese group			Non-obese group		
	S1S1 (n=217)	S1S2 (n=201)	S2S2 (n=32)	S1S1 (n=89)	S1S2 (n=74)	S2S2 (n=17)
Delivery BMI/( $\text{kg/m}^2$ )	28.08 $\pm$ 2.96	28.12 $\pm$ 2.52	28.98 $\pm$ 5.30	23.36 $\pm$ 1.22	23.52 $\pm$ 1.20	23.49 $\pm$ 0.94
Fasting INS/(pmol/L)	16.03 $\pm$ 27.32	15.88 $\pm$ 18.43	20.17 $\pm$ 17.63	12.32 $\pm$ 15.10	13.10 $\pm$ 14.87	9.58 $\pm$ 5.87
Fasting Glu/(mmol/L)	4.68 $\pm$ 0.93	4.62 $\pm$ 0.75	4.53 $\pm$ 0.66	4.58 $\pm$ 0.79	4.49 $\pm$ 0.63	4.77 $\pm$ 0.87
HOMA-IR	4.24 $\pm$ 13.99	3.57 $\pm$ 5.59	4.43 $\pm$ 4.55	2.80 $\pm$ 4.55	2.72 $\pm$ 3.21	2.15 $\pm$ 1.63
Triglycerides/(mmol/L)	3.98 $\pm$ 1.55	3.85 $\pm$ 1.55	4.71 $\pm$ 2.42 <sup>*,#</sup>	3.52 $\pm$ 1.52	3.80 $\pm$ 1.80	3.09 $\pm$ 0.86
TC/(mmol/L)	5.82 $\pm$ 1.04	5.96 $\pm$ 1.13	6.13 $\pm$ 1.56	6.25 $\pm$ 1.90	6.12 $\pm$ 0.93	5.92 $\pm$ 0.97
HDL-C/(mmol/L)	1.89 $\pm$ 0.39	2.01 $\pm$ 0.45 <sup>**</sup>	2.05 $\pm$ 0.42 <sup>*</sup>	2.03 $\pm$ 0.49	2.11 $\pm$ 0.47	2.22 $\pm$ 0.41
LDL-C/(mmol/L)	2.87 $\pm$ 0.84	2.93 $\pm$ 0.87	2.86 $\pm$ 1.07	3.19 $\pm$ 0.95	3.07 $\pm$ 1.35	3.00 $\pm$ 0.83
Atherogenic index	2.14 $\pm$ 0.52	2.03 $\pm$ 0.54 <sup>*</sup>	1.99 $\pm$ 0.45	2.14 $\pm$ 0.64	1.98 $\pm$ 0.53	1.70 $\pm$ 0.35 <sup>**</sup>
apoA1/(g/L)	2.28 $\pm$ 0.37	2.30 $\pm$ 0.39	2.34 $\pm$ 0.33	2.24 $\pm$ 0.39	2.35 $\pm$ 0.33	2.42 $\pm$ 0.41
apoB/(g/L)	1.14 $\pm$ 0.25	1.15 $\pm$ 0.26	1.16 $\pm$ 0.35	1.19 $\pm$ 0.26	1.17 $\pm$ 0.21	1.09 $\pm$ 0.21
apoB/apoA1 ratio	0.51 $\pm$ 0.12	0.51 $\pm$ 0.14	0.50 $\pm$ 0.16	0.54 $\pm$ 0.14	0.50 $\pm$ 0.11	0.46 $\pm$ 0.12 <sup>*</sup>

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , vs. S1S1 genotype carriers in the same group; #  $P < 0.01$ , vs. S1S2 genotype carriers in the same group.

### 3 讨论

本研究首次对APOC3基因Sst I多态性与GDM患者血脂代谢水平的关系进行了研究, 分析了成都地区1781例孕妇APOC3基因Sst I多态性等位基因频率, 结果显示, S2等位基因频率在GDM组和正常妊娠对照组分别为0.296和0.279, 较欧美白种人的0.098~0.131显著增高<sup>[7]</sup>, 鉴于汉族人APOC3基因Sst I多态性位点S2等位基因频率较欧美白种人更常见, 并且对TG浓度有类似的影响, 而与高TG相关的病症如胰腺炎、胰岛素抵抗、2型糖尿病和冠心病在中国人中较为普遍, 提示通过检测该基因变异可能有助于对遗传因素使TG水平长期增高而增加这些疾病发生风险的评估。

本研究在GDM组观察到, S2S2基因型携带者较S1S1和S1S2携带者HDL-C水平平均高( $P < 0.05$ ), S1S1、S1S2、S2S2携带者其HDL-C水平变化的方向一致, 具有基因-剂量的效应关系。RUSSO等<sup>[8]</sup>在Framingham offspring study的研究发现, 正常美国白人男性APOC3基因Sst I多态性与HDL-C水平改变有关, 但其S2等位基因携带者其HDL-C水平不是升高, 而是降低, 与本研究在GDM人群观察到的结果不一致; 该研究未检测到S2等位基因在正

常女性人群与血浆HDL-C水平有关。笔者推测, 本研究与RUSSO等结果不一致的可能原因, 除研究对象的遗传背景不同外, 还可能与基因相互作用的环境因素如饮食因素也存在差异有关。关于APOC3基因Sst I多态性与HDL-C水平变化的机制尚不十分清楚。MILLER等<sup>[17]</sup>研究发现位于APOC3基因启动子区存在的T-455C和C-482T多态性位点位于该基因胰岛素反应元件区域的序列内, 这些多态性与HDL-C和apoA1水平存在关联。鉴于APOC3基因Sst I位点位于基因的3'端非编码区, 该位点与HDL-C水平改变的关系可能与该位点相邻的其他功能性位点(如上述APOC3启动子区的位点, 或相邻APOA1基因座其他多态性位点<sup>[18]</sup>等)处于连锁不平衡有关。此外, APOA1和APOC3基因享有共同的基因表达调节元件, 这些基因区域的变异也能影响APOA1的表达<sup>[19]</sup>, 而显现出与HDL-C水平变化的关系, 进一步分析GDM患者S2等位基因与其他功能性位点对HDL-C影响的关系, 有助于确定Sst I多态性在GDM患者与HDL-C水平关联的确切机制。

APOC3基因Sst I多态位点S2等位基因与TG水平升高关系的报道较多, 本研究首次在肥胖GDM人群发现S2S2基因型携带者较S1S1和S1S2者明显升高, 与非妊娠

其他种族人群的研究结果一致<sup>[20]</sup>。S2S2基因型者与TG水平升高存在关联的原因可能与S2等位基因与尚未确定的功能性基因变异位点呈连锁不平衡,后者的变异导致了TG水平的增高<sup>[21]</sup>。本研究在非肥胖GDM患者组未观察到S2等位基因与TG升高有关,提示在GDM患者APOC3基因S2等位基因与TG水平升高具有体质量指数(肥胖表型)依赖的关系。

肥胖、高血压以及糖尿病等慢性疾病存在全身低水平的炎症状态,激活的炎症通路能在动脉血管壁募集大量炎症细胞,介导动脉粥样硬化斑块的发生、发展以及产生破裂等。一些心血管危险因素包括apoB、apoA1、高敏C-反应蛋白以及apoB/apoA1比值等与炎症<sup>[22]</sup>和代谢综合征(MetS)存在关联。本研究结果显示,非肥胖GDM患者S1S1等位基因携带者apoB/apoA1比值水平明显高于S2S2型者,提示APOC3基因Sst I多态性可能非肥胖GDM患者人群与这些载脂蛋白水平比值的变化的关系,即遗传因素可能通过影响炎症标志apoB/apoA1比值在这类亚组人群不同基因型携带者显示出炎症水平状态存在差异。本研究在肥胖GDM患者组未观察到Sst I多态性与apoB/apoA1比值存在关系,可能与患者的肥胖状态干扰了APOC3基因型与apoB/apoA1比值的效应关系有关,即肥胖患者血脂代谢水平具有更大的变化,使基因型与载脂蛋白比值水平变化的关系未能显现。

APOC3基因Sst I多态性与血浆AI存在关联是本研究的一个新发现。研究表明,致动脉硬化指数是心血管疾病(CVD)有价值的风险预测因子<sup>[16]</sup>。传统血脂水平的测量(即TC、HDL-C、LDL-C、VLDL-C和TG)主要局限于预测那些CVD风险谱中处于较低和较高风险发生率的两端的人群,而AI包含了几种脂质组分的综合指标,反映双向胆固醇在动脉内膜的流动(进出),在预测心血管疾病发生风险方面比单一脂质组分指标具有更大的优势。本研究发现APOC3基因Sst I位点S1S1基因型携带者血浆AI在GDM患者较S2等位基因携带者明显升高,划分肥胖和非肥胖亚组后差异关系在两亚组仍然存在,提示此特定遗传因素影响该指标的变化在GDM患者可能不受肥胖因素的影响。

应当指出,本研究从较大样本量的特定人群GDM和正常对照孕妇APOC3基因Sst I多态性进行的分析发现,GDM患者S2等位基因与HDL-C和TG水平升高存在关联,二者的改变均仅在肥胖GDM患者人群观察到。血浆HDL-C的降低和TG水平的升高均是增加CHD发生风险的重要因素,从基因型与这两种分子在GDM患者改变关系的角度,S2等位基因携带者并非呈现一致的不利的血

脂TG和脂蛋白HDL-C水平的变化特性,对这些研究对象的进一步追踪观察,有助于明确GDM患者(特别是肥胖患者)APOC3多态性与CHD发生风险的关系。

综上所述研究表明,GDM患者APOC3基因Sst I位点基因型与血浆HDL-C和TG含量以及AI和apoB/apoA1比值有一定的关联,其中血脂水平和载脂蛋白比值的变化的体质量指数依赖的特性,但未见该位点与GDM的发生有关。

\* \* \*

**作者贡献声明** 唐芳梅负责初稿写作,白怀和李德华负责论文构思,白怀和范平负责数据审编和经费获取,白怀负责正式分析,唐芳梅和吴玉洁负责调查研究,唐芳梅、关林波和刘思旭负责研究方法,关林波负责研究项目管理,刘兴会和周密负责提供资源,刘兴会负责监督指导,王玉峰负责验证,唐芳梅和李德华负责审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] ACOG Practice Bulletin No190: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(2): e49-e64. doi: 10.1097/AOG.0000000000002501.
- [2] NGUYEN C L, PHAM N M, BINNS C W, *et al.* Prevalence of gestational diabetes mellitus in Eastern and Southeastern Asia: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 6536974. doi: 10.1155/2018/6536974.
- [3] ZHANG C, BAO W, RONG Y, *et al.* Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(4): 376-390. doi: 10.1093/humupd/dmt013.
- [4] RYCKMAN K K, SPRACKLEN C N, SMITH C J, *et al.* Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2015, 122(5): 643-651. doi: 10.1111/1471-0528.13261.
- [5] LÓPEZ-TINOCO C, ROCA M, GARCÍA-VALERO A, *et al.* Oxidative stress and antioxidant status in patients with late-onset gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*, 2013, 50(2): 201-208. doi: 10.1007/s00592-011-0264-2.
- [6] MRIZAK I, ARFA A, FEKIH M, *et al.* Inflammation and impaired endothelium-dependant vasodilatation in non obese women with gestational diabetes mellitus: preliminary results. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 93. doi: 10.1186/1476-511X-12-93.
- [7] SONG Y, ZHU L, RICHA M, *et al.* Associations of the APOC3 rs5128 polymorphism with plasma APOC3 and lipid levels: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*, 2015, 14: 32. doi: 10.1186/s12944-015-0027-0.
- [8] RUSSO G T, MEIGS J B, CUPPLES L A, *et al.* Association of the Sst- I polymorphism at the APOC3 gene locus with variations in lipid levels, lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: the Framingham offspring study. *Atherosclerosis*, 2001, 158(1): 173-181. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00409-9.

- [9] GROENENDIJK M, CANTOR R M, De BRUIN T W, *et al.* The apoA I -C III -AIV gene cluster -review. *Atherosclerosis*, 2001, 157(1): 1-11. doi: 10.1016/S0021-9150(01)00539-1.
- [10] ESTERBAUER H, HELL E, KREMPLER F, *et al.* Allele-specific differences in apolipoprotein C-III mRNA expression in human liver. *Clin Chem*, 1999, 45(3): 331-339. doi: 10.1093/clinchem/45.3.331.
- [11] METZGER B E, GABBE S G, PERSSON B, *et al.* International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 2010, 33(3): 676-682. doi: 10.2337/dc09-1848.
- [12] ERLICH H A. PCR technology: principles and applications for DNA amplification. London: Stockton Press, 1989.
- [13] 刘瑞, 白怀, 刘宇, 等. 中国人内源性高甘油三酯血症患者载脂蛋白C III基因Sst I酶切位点多态性的研究. *华西医科大学学报*, 2001, 32(2): 175-178.
- [14] 刘思旭, 白怀, 关林波, 等. 正常孕妇及妊娠糖尿病患者胆固醇7 $\alpha$ -羟化酶基因-204A/C多态性的研究. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(2): 361-366. doi: 10.12182/20230160512.
- [15] MATTHEWS D R, HOSKER J P, RUDENSKI A S, *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28(7): 412-419. doi: 10.1007/BF00280883.
- [16] TAKASAKI Y. Serum lipid levels and factors affecting atherogenic index in Japanese children. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*, 2005, 24(4): 511-515. doi: 10.2114/jpa.24.511.
- [17] MILLER M, RHYNE J, CHEN H, *et al.* APOC3 promoter polymorphisms C-482T and T-455C are associated with the metabolic syndrome. *Arch Med Res*, 2007, 38(4): 444-451. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.10.013.
- [18] DALLINGA-THIE G M, BU X D, Van LINDE-SIBENIUS TRIP M, *et al.* Apolipoprotein A- I /C- III /A- IV gene cluster in familial combined hyperlipidemia: effects on LDL-cholesterol and apolipoproteins B and C- III. *J Lipid Res*, 1996, 37(1): 136-147. doi: 10.1016/S0022-2275(20)37642-2.
- [19] WALSH A, AZROLAN N, WANG K, *et al.* Intestinal expression of the human apoA- I gene in transgenic mice is controlled by a DNA region 3' to the gene in the promoter of the adjacent convergently transcribed apoC- III gene. *J Lipid Res*, 1993, 34(4): 617-623. doi: 10.1016/S0022-2275(20)39985-5.
- [20] CHHABRA S, NARANG R, KRISHNAN L R, *et al.* Apolipoprotein C3 Sst I polymorphism and triglyceride levels in Asian Indians. *BMC Genet*, 2002, 3: 9. doi: 10.1186/1471-2156-3-9.
- [21] HONG S H, PARK W H, LEE C C, *et al.* Association between genetic variations of apo A I -C III -AIV cluster gene and hypertriglyceridemic subjects. *Clin Chem*, 1997, 43(1): 13-17. doi: 10.1093/clinchem/43.1.13.
- [22] XU W, LI R, ZHANG S, *et al.* The relationship between high-sensitivity C-reactive protein and ApoB, ApoB/ApoA1 ratio in general population of China. *Endocrine*, 2012, 42(1): 132-138. doi: 10.1007/s12020-012-9599-x.

(2023-02-17收稿, 2023-09-05修回)

编辑 汤洁



**开放获取** 本文遵循知识共享署名—非商业性使用

4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 允许第三方对本刊发表

的论文自由共享(即在任何媒介以任何形式复制、发行原文)、演绎(即修改、转换或以原文为基础进行创作), 必须给出适当的署名, 提供指向本文许可协议的链接, 同时标明是否对原文作了修改; 不得将本文用于商业目的。CC BY-NC 4.0许可协议访问<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

© 2023《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有