

遗传因素在动脉粥样硬化发生与防治中的作用

王中群¹, 李丽华², 杨永宗³

(1. 新乡医学院病理学教研室, 河南省新乡市 453003; 2. 濮阳市油田总医院病理科, 河南省濮阳市 457001;

3. 南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 42001)

[关键词] 动脉粥样硬化; 遗传因素

动脉粥样硬化是在遗传与环境等多种因素作用下经过长期演进发展而形成的一类复杂疾病。在整个疾病的发展演进过程中, 遗传因素决定表型出现的临界点, 而环境因素决定个体在这个临界点内的危险度。在一些罕见病例, 动脉粥样硬化的发病可以符合孟德尔遗传规律, 如家族性高胆固醇血症患者的动脉粥样硬化。然而, 即使这样一个病因明确的单基因病, 其外显率仍然存在很大的差异。对这一现象可解释为相同的基因突变对不同个体携带者影响的程度不同; 其他遗传因子对该基因表型的调控即异位显性也可部分解释之; 另外, 这种表型还可通过与环境因子相互作用而得到调控。除了家族性高胆固醇血症、鱼眼病、丹吉尔病等单基因遗传病, 绝大部分的动脉粥样硬化性疾病属于具有复杂性状的多基因病, 因而属于非孟德尔遗传。对于这类复杂的多基因病易感基因的鉴定和危险人群的筛选随着人类基因组计划的完成, 也正步入新的发展时期。通过人类基因组中成百上千种基因差异的识别, 尤其是单核苷多态性的识别, 开展全基因组关联研究已成为可能, 可以探查基因组 35000 个基因中的许多基因多态性与一种复杂性状相关联。在研究基因型-动脉粥样硬化表型的关系过程中, 研究者发现机体不仅存在动脉粥样硬化易感因素 (例如 PCSK9 E670G 突变、MEF2A 11 外显子缺失突变等), 也存在着非易感因素 (例如对高胆固醇饮食的应答不足以及对高胆固醇血症诱导动脉粥样硬化的抵抗等), 两者间的动态平衡以及表观遗传学的改变 (例如基因组广泛低甲基化和 ER α 启动子 CpG 岛的异常高甲基化等) 共同制约着个体对动脉粥样硬化的易感性。不久的将来, 应用遗传学信息在临床上对动脉粥样硬化易感个体进行早期基因诊断、危险分层甚至给予相应的干预措施还是有可能的, 尤其是对那些具有家族聚集现象的个体将更具有现实意义。

(此文编辑 文玉珊)