

胆囊结石与遗传因素

张峰铭¹, 金盛哲², 葛春林¹

作者单位:¹中国医科大学附属第一医院胰胆外科, 辽宁 沈阳 110000; ²金日成综合大学, 朝鲜 平壤 999093

通信作者: 葛春林, 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为胰腺外科、胆管外科和微创外科, E-mail: gechunlin@139.com

摘要: 胆囊结石是最常见的胆管疾病, 也是最常见的消化道疾病之一。胆囊结石在发展中国家的发病率逐年提高, 已经成为世界范围内第二常见的胃肠道疾病。流行病学研究提示, 胆囊结石的形成与多种遗传因素和环境因素相关。人们通过连锁分析家系和种族研究探索遗传因素对胆囊结石形成起到的作用。越来越多的证据表明遗传因素对胆囊结石的形成起到了至关重要的作用。

关键词: 胆囊结石病; 疾病遗传易感性; 多态现象, 遗传; 胆固醇酯转运蛋白质类; 受体, 胆囊收缩素 A; 遗传; 基因

Gallstone and genetic factors

ZHANG Fengming¹, JIN Shengzhe², GE Chunlin¹

Author Affiliations: ¹ Department of Pancreaticobiliary Surgery, The First Hospital of China Medical University,

Shenyang, Liaoning 110000, China; ² Kim Il-sung University, Pyongyang 999093, North Korea

Abstract: Gallstone disease is one of the most common biliary tract disorders worldwide and also one of the most common gastrointestinal disorders. The morbidity of gallstone disease is increasing with each passing year in developing countries and has become the second common gastrointestinal disorder. Epidemiologic studies have implicated that multiple environmental factors and genetic elements involve in gallstone formation. Genetic factors that influence gallstone formation have been elaborated from linkage studies, families, and ethnicities. Accumulating evidence indicates that genetic factors play an important role in gallstone disease.

Key words: Cholelithiasis; Genetic predisposition to disease; Polymorphism, genetic; Cholesterol ester transfer proteins; Receptor, cholecystokinin A; Genetics; Genes

胆囊结石的形成是胆囊和胆管中异常高水平的胆固醇或胆红素所导致的。胆囊结石很常见, 并且约有 20% 以上的胆囊结石携带者最终会在成年出现症状。90% 以上的胆囊结石是由胆固醇组成的, 而其他则是由黑色或棕色的色素石组成。胆囊结石的病因仍未完全阐明。时至今日, 如何从基础以及临床的角度解释胆囊结石的发病机制仍受到广泛的关注。

1 胆囊结石的流行病学研究

胆囊结石是世界范围内最常见的胆管疾病之一。从流行病学角度来看, 最高的发病率出现在皮马印第安人(48%), 其次是在美国(20%), 欧洲(20%)及亚洲人口(5%~20%)。一项基于美国人口的调查显示, 在经过年龄校正的女性中, 胆囊结石发病率最高的为墨西哥裔美国人(27%), 其次为非西班牙裔白人(17%)和非西班牙裔黑人(5.3%)。而在经过年龄标准化的男性中, 胆囊结石发病率最高为墨西哥裔美国人(8.9%)和非西班牙

裔白人(8.6%), 二者都高于非西班牙裔黑人(5.3%)。以上都说明了遗传因素在胆囊结石形成的易感性上起到了重要的作用^[1]。胆囊结石发病率在地理和种族上的差异提示了遗传因素是影响胆囊结石形成的风险因素^[2]。

2 家系和双胞胎研究

2.1 家系研究 早在二十世纪六十年代, 胆囊结石的高家族发病率就已经被人们发现。胆囊结石病人的同胞及亲属的发病率是其配偶及其他无关对照组 3 倍。Bass 等^[3]通过比较胆囊结石病人的 198 个一级亲属与非胆囊结石病人的 200 个一级亲属的患病率, 得出了相似的结论。这些研究结果提示家族倾向性对胆囊结石的形成起到了重要的作用。

2.2 双胞胎研究 双胞胎研究通过分析基因型和表型与性别、年龄、生活方式等因素的交互作用, 深入分析胆囊结石的遗传学特征。通过比较单卵双胞胎和双卵双胞胎的有症状胆囊结石患病的一致率, 可以确定家系因素到底是与遗传因素有关还是

与环境因素有关。瑞典的一项大型双胞胎调查显示遗传因素对有症状的胆囊结石病的发展起到了重要的作用^[4]。在 43 141 对瑞典双胞胎中,单卵双胞胎的同病一致率为 12%,显著高于双卵双胞胎 6%。单卵双胞胎中的高同病一致率提示了遗传因素起到了重要的作用。研究人员总结得出,在双胞胎的表型变异中,遗传效应占 25%,共同的环境效应占 13%,独立的环境效应占 62%。这些数据为遗传因素在胆囊结石中起到的重要作用提供了关键的依据。

3 胆囊结石单基因遗传倾向性

胆囊结石的形成是一个复杂的遗传学过程,包含了多种致石基因的易感等位基因及其与环境因素的交互作用。在一些特定的病人群体中,单基因突变被认为是形成胆囊结石的风险因素。

3.1 胆固醇 7-羟化酶 (CYP7A) 基因 Pullinger 等^[5]在两名纯合子男性中发现了 CYP7A 单基因突变与伴有 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂抵抗的高胆固醇血症的胆囊结石病人之间的联系。在纯合子中 CYP7A 基因的缺失突变会导致酶功能的丧失。胆固醇转变成胆汁酸的限速酶即胆固醇 7 α -羟化酶活性下降时,胆固醇转变成胆汁酸受阻,胆汁中胆固醇增加。CYP7A1 对于调控胆汁酸和脂质代谢有着重要作用。因此,CYP7A1 可能影响胆固醇水平,从而导致胆固醇结石的发生^[6]。Cheng 等^[7]发现,通过激活组成型雄甾烷受体可以提高 CYP7A1 的表达,加速胆固醇转变为胆汁酸盐,进而降低胆囊结石的形成。

3.2 ABCB4 基因 ABCB4 基因的错义突变是另一种类型的由单基因突变引起的胆囊结石病^[8],该种病人由于胆汁中磷脂/胆汁酸盐比很低,因而胆管中常形成胆固醇结石。此外,伴有 ABCB4 突变基因的孕妇更易出现肝内胆汁淤积增加了孕期患胆囊结石的风险^[9]。

3.3 胆囊收缩素 A 受体 (CCK-AR) 基因 研究人员发现,在一些伴有胆囊结石病人中,CCK-AR 基因剪接异常,导致该受体功能丧失^[10]。CCK-AR 在 Oddi 括约肌中的异常表达会使 Oddi 括约肌功能失调,从而导致胆总管压力增高,更容易形成胆囊结石^[11]。小鼠实验也证明 CCK-AR 可能参与胆囊结石的形成^[12]。

3.4 ATP7B 基因 Wilson 病是由于 ATP7B 基因突变导致铜累积,进而损害肝功能,增加溶血^[13]。Wilson 病病人的一个亚群有着形成胆囊胆红素结石的高风险^[14]。

3.5 ABCB11 基因 ABCB11 基因编码了胆小管胆汁盐外向泵,对形成胆固醇结石晶体发挥了重要作用。ABCB11 基因的突变基因与家族性肝内胆汁郁积 2 型和良性复发性肝内胆汁郁积有关。Stokes、Lammert^[15]的研究表明,伴有 ABCB11 突变的胆石症病人的普遍性与单基因胆石症一致,支持 ABCB11 基因为胆囊结石的易感基因。

ABCB4 基因突变会导致进行性胆汁淤积性疾病,而 ATP8B1 和 ABCB11 基因突变会导致阵发性胆汁淤积,这些都可能诱导继发性胆囊结石的形成。ABCB4 与 CYP7A 的基因突变在人群中出现的比例很低,但是遗传效应很高,符合孟德尔遗传定律。

上述基因影响了肝脏胆固醇代谢、肝小管脂质转运以及胆囊和小肠的运动情况,但参与影响这些功能的基因远不止这些。尽管这些基因突变不能完全解释绝大多数病人的胆囊结石形成的倾向性,但也为研究胆囊结石的病理生理提供了新的思路。

4 胆囊结石多基因遗传倾向性及基因多态性研究

人类和小鼠模型研究已经证实,多基因对胆固醇胆囊结石形成的倾向性起到重要的作用^[16]。在绝大多数情况下,胆囊结石的形成是多种致石基因的多态性与多种环境因素的共同作用而产生的。

4.1 ABCG5/8 基因 Buch 等^[17]利用全基因组关联(GWA)的分析方法,对 280 名胆囊结石病人和 360 名对照组成员进行了 > 500 000 单核苷酸多态性(SNP)的研究,他们发现,在肝细胞小管膜上的固醇类转运体 ABCG5/8 的编码变异体 rs11887534 (D19H)是胆固醇胆囊结石发生的风险因素。胆固醇转运体 ABCG5/8 的变异体也被证实是胆囊结石形成的遗传决定性因素^[18]。

4.2 APOE 基因 APOE 是构成极低密度脂蛋白的主要蛋白及高密度脂蛋白的微量蛋白。APOE 缺失或突变会导致 III 型家族性高脂蛋白血症(HLP III)^[19]。乳糜微粒、极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白残余物清除受损会导致血浆胆固醇和三酰甘油水平升高。APOE 的某些基因多态性与胆囊结石的形成相关。APOE 有三种等位基因突变形式, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ 。 $\epsilon 2$ 基因型在女性胆囊结石形成中起保护作用^[20]。 $\epsilon 3$ 基因型是最为常见的突变型^[21]。 $\epsilon 4$ 基因型是胆囊结石形成的遗传风险因素^[22]。Shatwan 等^[23]研究了 APOE 的各亚型与血浆中脂蛋白含量的关系,证实了 APOE 亚型不同会导致血浆胆固醇含量不同,进而对胆囊结石形成的风险不同。

4.3 APOB 基因 APOB 是富含三酰甘油的脂蛋

白颗粒的重要结构组成部分,对哺乳动物胆固醇稳态的调节起到了重要的作用。Rudzińska 等^[24]通过研究发现,载脂蛋白 B 的 SNP 与女性胆囊结石发病有关。Gong 等^[25]指出,胆石症病人中 APOB 基因 X + 等位基因出现频率明显增加,同样证明了 APOB 基因可能是胆囊结石的易感基因。

4.4 $\beta 3$ 肾上腺素能受体 (ADRB3) 基因 肾上腺素能受体是一种高表达于脂肪组织的跨膜受体,被认为与调节脂解作用有关。肾上腺素能受体同时高表达于胆囊组织,因此可能与胆囊收缩有关。Srivastava 等^[26]在研究中发现,胆石病组 ADRB3-190 等位基因频率显著高于非胆石病组。这一结果表明,ADRB3 基因多态性与胆囊结石的形成有关。

4.5 黏蛋白 (mucin) 黏蛋白,分为上皮型黏蛋白和分泌型黏蛋白。前者不形成凝胶,分布于上皮细胞表面,是膜蛋白的重要组成部分。后者由胆囊产黏蛋白细胞分泌,产生黏液凝胶,是一种促成核因子,在结石形成中起着重要作用。Yoo 等^[27]通过研究发现,在胆固醇结石病人组中, MUC3 和 MUC5B 表达显著增高,并且在这些组中 MUC3 和 MUC5B 的 mRNA 都有上调,从而证明了 MUC3 和 MUC5B 在胆囊组织的高表达与胆固醇结石形成有关。

5 数量性状基因座 (QTL) 与致石基因的研究

传统的遗传图谱方法只能研究单基因性状,所以用这种方法定量研究多基因性状是不合适的。因此,性状的多种遗传模式、遗传异质性和环境情况的变化使双胞胎和家系的遗传学研究受到了影响^[28]。连锁研究利用 QTL 分析,证明并确定了与胆囊结石易感性相关的基因组区域^[29]。利用近交小鼠模型对胆囊结石的形成进行遗传学分析,可能会有利于人类发现致石基因,但这种方法却不能对致石基因准确定位。对远交小鼠开展的高密度 SNP 基因型分型与基于 SNP 的 GWA 研究,同样适用于对人类的研究^[30]。Joshi 等^[31]通过对 GWA 研究发现 ABCG8 的 SNP 遗传位点 rs4245791 与胆囊结石发病相关。Rodriguez 等^[32]通过相似的研究方法发现了 ABCG8 的 rs4953023、rs4299376 遗传位点多态性对胆囊结石的发生起到了独立的作用。Wu 等^[33]通过 SNP 关联研究得出胆固醇转运蛋白 NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) 多态性与胆囊结石形成有关。

总之,胆囊结石的病因和病理过程是复杂的,包含多种因素的,遗传因素和环境因素在其中起到了重要的作用。遗传学分析和人类基因组研究的发展使得确定胆囊结石的独立风险因素成为了可

能。GWA 研究为发现影响胆囊结石的变异基因提供了最有效的途径。个人的基因风险数据可能会为胆囊结石的诊断及治疗带来新的突破。

参考文献

- [1] DI CIAULA A, WANG D, BONFRATE L, et al. Current views on genetics and epigenetics of cholesterol gallstone disease [J]. *Cholesterol*, 2013, 2013 :298421. DOI:10.1155/2013/298421.
- [2] FIGUEIREDO J, HAIMAN C, PORCEL J, et al. Sex and ethnic/racial-specific risk factors for gallbladder disease [J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1) :153.
- [3] BASS G, GILANI S, WALSH T. Validating the 5Fs mnemonic for cholelithiasis: time to include family history [J]. *Postgrad Med J*, 2013, 89(1057) :638-641.
- [4] KATSIKA D, GRJIBOVSKI A, EINARSSON C, et al. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43, 141 twin pairs [J]. *Hepatology*, 2005, 41(5) :1138-1143.
- [5] PULLINGER CR, ENG C, SALEN G, et al. Human cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(1) :109-117.
- [6] MACKAY D, ECK P, GEBAUER S, et al. CYP7A1-rs3808607 and APOE isoform associate with LDL cholesterol lowering after plant sterol consumption in a randomized clinical trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(4) :951-957.
- [7] CHENG S, ZOU M, LIU Q, et al. Activation of constitutive androstane receptor prevents cholesterol gallstone formation [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(4) :808-818.
- [8] DEGIORGIO D, CROSIGNANI A, COLOMBO C, et al. ABCB4 mutations in adult patients with cholestatic liver disease: impact and phenotypic expression [J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(3) :271-280.
- [9] DIXON P, SAMBROTTA M, CHAMBERS J, et al. An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCG2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1) :11823.
- [10] KAZMI HR, CHANDRA A, NIGAM J, et al. Polymorphism and expression profile of cholecystokinin type A receptor in relation to gallstone disease susceptibility [J]. *Biochemical Genetics*, 2016, 54(5) :665-675.
- [11] RONG ZH, CHEN HY, WANG XX, et al. Effects of sphincter of Oddi motility on the formation of cholesterol gallstones [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(24) :5540-5547.
- [12] WANG HH, PORTINCASA P, WANG DQ. The cholecystokinin-1 receptor antagonist devazepide increases cholesterol cholelithogenesis in mice [J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(2) :158-169.
- [13] PENA-QUINTANA L, GARCIA-LUZARDO MR, GARCIA-VILLARREAL L, et al. Manifestations and evolution of Wilson disease in pediatric patients carrying ATP7B mutation L708P [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(1) :48-54.
- [14] CHANPRASERT S, SCAGLIA F. Adult liver disorders caused by inborn errors of metabolism: review and update [J]. *Mol Genet*

- Metab,2015,114(1):1-10.
- [15] STOKES CS, LAMMERT F. Transporters in cholelithiasis[J]. Biol Chem,2012,393(1/2):3-10.
- [16] DE BARI O, WANG H, PORTINCASA P, et al. The deletion of the estrogen receptor α gene reduces susceptibility to estrogen-induced cholesterol cholelithiasis in female mice[J]. Biochim Biophys Acta,2015,1852(10 Pt A):2161-2169.
- [17] BUCH S, SCHAFFMAYER C, VOLZKE H, et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease[J]. Nat Genet,2007,39(8):995-999.
- [18] WANG H, LI X, PATEL S, et al. Evidence that the adenosine triphosphate-binding cassette G5/G8-independent pathway plays a determinant role in cholesterol gallstone formation in mice [J]. Hepatology,2016,64(3):853-864.
- [19] SAKUMA N, HIBINO T, SAEKI T, et al. Compound heterozygotes for a novel mutation, apo E1 Nagoya (Arg142Ser) and Apo E2 (Arg158Cys), with severe type III hyperlipoproteinemia and familial hypercholesterolemia[J]. Journal of atherosclerosis and thrombosis,2014,21(9):983-988.
- [20] NIEMI M, KERVINEN K, RANTALA A, et al. The role of apolipoprotein E and glucose intolerance in gallstone disease in middle aged subjects[J]. Gut,1999,44(4):557-562.
- [21] DOSE J, HUEBBE P, NEBEL A, et al. APOE genotype and stress response - a mini review[J]. Lipids Health Dis,2016,15:121.
- [22] MARTINEZ-LOPEZ E, CURIEL-LOPEZ F, HERNANDEZ-NAZARA A, et al. Influence of ApoE and FABP2 polymorphisms and environmental factors in the susceptibility to gallstone disease[J]. Ann Hepatol,2015,14(4):515-523.
- [23] SHATWAN I, WEECH M, JACKSON K, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism modifies fasting total cholesterol concentrations in response to replacement of dietary saturated with monounsaturated fatty acids in adults at moderate cardiovascular disease risk[J]. Lipids Health Dis,2017,16(1):222.
- [24] RUDZIŃSKA K, BOGACZ A, KOTRYCH D, et al. The APOB gene polymorphism in the pathogenesis of gallstone disease in pre- and postmenopausal women [J]. Prz Menopauzalny, 2015, 14 (1): 35-40.
- [25] GONG Y, ZHANG L, BIE P, et al. Roles of ApoB-100 gene polymorphisms and the risks of gallstones and gallbladder cancer: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8 (4): e61456. DOI: 10.1371/journal.pone.0061456.
- [26] SRIVASTAVA A, MISHRA A, SINGH R, et al. Multi-analytic approach elucidates significant role of hormonal and hepatocellular transporter genetic variants in gallstone disease in North Indian population[J]. PLoS One, 2013, 8 (4): e59173. DOI: 10.1371/journal.pone.0059173.
- [27] YOO KS, CHOI HS, JUN DW, et al. MUC expression in gallbladder epithelial tissues in cholesterol-associated gallbladder disease[J]. Gut Liver,2016,10(5):851-858.
- [28] GORAL V. Gallstone etiopathogenesis, Lith and Mucin genes and new treatment approaches[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2016,17(2):467-471.
- [29] CHUNG BK, KARLSEN TH. Genetic discoveries highlight environmental factors as key drivers of liver disease[J]. Dig Dis,2017,35(4):323-333.
- [30] PARKER C, GOPALAKRISHNAN S, CARBONETTO P, et al. Genome-wide association study of behavioral, physiological and gene expression traits in outbred CFW mice [J]. Nat Genet, 2016, 48 (8):919-926.
- [31] JOSHI A, ANDERSSON C, BUCH S, et al. Four susceptibility loci for gallstone disease identified in a meta-analysis of genome-wide association studies[J]. Gastroenterology, 2016, 151 (2):351-363. e28. DOI:10.1053/j.gastro.2016.04.007.
- [32] RODRIGUEZ S, GAUNT TR, GUO Y, et al. Lipids, obesity and gallbladder disease in women: insights from genetic studies using the cardiovascular gene-centric 50K SNP array [J]. Eur J Hum Genet,2016,24(1):106-112.
- [33] WU J, CUI W, CAI Q, et al. The NPC1L1 polymorphism 1679C > G is associated with gallstone disease in Chinese patients [J]. PLoS ONE,2016,11(1):e0147562. DOI:10.1371/journal.pone.0147562.

(收稿日期:2018-01-02,修回日期:2018-01-31)

◇ 编读往来 ◇

《安徽医药》迎接建国70周年征文启事

出版担当 礼赞新中国

四个自信 追梦新时代

本刊急征反映建国以来特别是卫生健康事业改革开放后新成就、新发展的论文,体裁不限、长短皆宜,述评、综述、论著、病例报告均可,以反映与时俱进,讴歌新时代为要。藉此向祖国70周年华诞献礼。

(编辑部)