

Progress in the Correlation between Gallstones and Genetic Factors

Yifeng Wu¹ Rongquan Xue² Xiaoqiang Hao¹ Yuetong Sun¹

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010107, China

2. Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Spleen, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010059, China

Abstract

Gallstone is one of the most common benign gallbladder lesions. With the increase of the proportion of medical treatment and treatment ratio, the incidence of gallstones in China is also increasing. So far, there is no clear unified standard for the etiology of gallstones, but it is agreed that gallstones are formed by the combination of environmental factors and multiple genetic factors. Epidemiological surveys show significant differences in the incidence of different countries and regions, as well as in different ethnic groups. This study also confirms that genetic factors have a crucial role in the susceptibility to gallstone formation. This paper reviews the correlation between gallstones and genetic factors.

Keywords

gallbladder stones; abnormal lipid metabolism; genetic factors; genetic polymorphism

胆囊结石与遗传因素的相关性研究进展

邬一峰¹ 薛荣泉² 郝效强¹ 孙玥彤¹

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010107

2. 内蒙古自治区人民医院肝胆胰脾外科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010059

摘要

胆囊结石是最常见的胆囊良性病变之一。随着就诊比例与治疗比例的提高, 中国胆囊结石的发病率也呈不断上升的态势。胆囊结石的病因学研究至今未有明确的统一标准, 但目前大家一致认为, 胆囊结石是由环境因素以及多种遗传因素共同作用而形成。流行病学调查显示: 不同的国家和地区, 以及不同的种族的发病率都存在着明显的差异。这一研究也印证了遗传因素在胆囊结石形成的易感性上有着至关重要的作用。论文针对胆囊结石与遗传因素的相关性做一综述。

关键词

胆囊结石; 脂质代谢异常; 遗传因素; 基因多态性

1 引言

胆囊结石既是最常见的消化系统疾病之一, 也是各种消化道疾病以及胆囊癌的风险因素。胆囊和胆管中的异常的高水平的胆固醇或胆红素都会导致胆囊结石的形成。绝大部分的胆囊结石的成分是胆固醇, 也有部分胆囊结石的成分主要以胆色素为主。大量研究表明, 胆囊结石的形成主要是由多因素共同作用的一个复杂的过程, 主要包括环境因素和遗传因素, 但其具体的作用机制认为表明^[1]。从流行病学角度来看, 皮马印第安人的发病率是最高的(48%), 接下来依次是在美国(20%), 欧洲(20%)及亚洲人口(5%~20%)。美国的一项调查显示, 在经过年龄校正的男性和女性中, 二者胆囊结石发病率最高的均为墨西哥裔美国

人, 其次为非西班牙裔白人和非西班牙裔黑人。而表观遗传机制(主要是DNA甲基化、组蛋白乙酰化/去乙酰化和非编码microRNAs)可能会在没有改变DNA序列的情况下改变基因表达, 以响应不同的危险因素的刺激, 如饮食、生活方式、污染物^[2]。以上种族和地理因素差异均提示说明遗传因素是影响胆囊结石形成的重要因素。

胆囊结石形成的遗传因素与环境因素相互作用并影响, 其遗传因素更是一个复杂的遗传学过程, 包含了单致石基因的缺失、错义突变和剪辑异常等多种情况, 也有多种致石基因的易感等位基因的突变引起的基因频率、基因型和表型的改变。在一些特定的病人群体中, 单基因突变和多种基因的多态性被认为是形成胆囊结石的风险因素。

2 胆囊结石的形成与单基因突变的相关性研究

2.1 多药耐药蛋白3(MDR3)基因

肝细胞分泌胆汁是一个靠肝细胞毛细胆管膜上的多种

【作者简介】邬一峰(1994-), 男, 中国内蒙古巴彦淖尔人, 在读硕士, 从事外科学、肝胆胰脾外科研究。

跨膜蛋白主动耗能的分泌过程,MDR3参与的胆汁分泌是胆汁流形成的一个关键的限速步骤^[3]。MDR3是卵磷脂转运蛋白,它主要负责将磷脂从双分子层的膜内侧移至膜外侧,然后卵磷脂与胆固醇和胆盐形成混合微粒,防止胆盐对胆管上皮细胞的毒性损伤。正常情况下,MDR3基因控制着人体内胆汁中磷脂浓度,创造一个独立的微环境使得胆固醇呈溶解态,而不至胆固醇溶解度降低,析出形成胆固醇结石。MDR3基因的突变会造成其表达水平的降低,会直接导致胆汁中卵磷脂含量的快速下降,使胆盐与胆固醇形成微胶粒,从而降低胆固醇的溶解度,导致胆管上皮细胞的损伤破坏^[4]。

2.2 ABCB4 基因

一项基于对19名表现为不明原因的胆汁淤积和/或复发的胆结石的成人患者进行基因分型的研究,在7名患者中发现了ABCB4杂合子,随后对12名家庭成员进行了串联试验。研究显示:ABCB4基因的杂合变异或者缺失与胆汁淤积或反复的胆囊结石形成相关^[5]。该种病人胆囊结石的形成机制可能与胆汁中磷脂/胆汁酸盐比例的失调有关。我们推断:ABCB4单基因的突变或缺失引起了胆汁中磷脂/胆汁酸盐比例的下降,进而导致胆固醇的溶解度的降低,从而析出形成结石。

2.3 胆囊收缩素 A 受体 (CCK-A R) 基因

据相关文献报道,胆囊结石可通过物理和化学的因素引起胆囊收缩功能的下降,而CCK-ARJ基因表达的降低与胆囊收缩功能下降有关,进而造成胆囊内胆汁淤积和胆囊结石的形成。研究人员发现,在某些特定的胆囊结石病人中,CCK-A R基因因剪接异常造成了CCK-A R在Oddi括约肌中的异常表达,从而使Oddi括约肌功能失调,容易形成胆囊结石,其形成机制可能与物理因素造成胆管管腔的狭窄从而导致管腔内压力升高有关。因此我们可以得出结论:CCK-AR单基因的突变或剪辑异常可能参与胆囊胆固醇结石的发生和发展。

2.4 ATP7B 基因

国际上一项研究描述了西班牙大加那利岛11名儿童Wilson病患者的特征。通过对他们的遗传、生化和病理特征以及对他们的临床诊疗的演变过程进行了分析。最终得出结论,确定携带ATP7B L708P突变等位基因的患者有着形成胆囊胆红素结石的高风险因素。其发生机制可能与Wilson病的ATP7B基因突变导致了铜累积,造成了不同程度的肝损害,继而发生溶血,使得血液中胆红素明显升高,继而增加了胆囊胆红素结石的风险。

3 胆囊结石形成的多基因的多态性研究

3.1 胆固醇 7-羟化酶 (CYP7A) 基因

胆汁酸合成是胆固醇在体内的主要代谢途径,而CYP7A基因参与编码的胆固醇7 α -羟化酶参与经典的胆汁酸合成途径的限速步骤,对胆固醇稳态起到至关重要的作

用。CYP7A1-rs3808607位于该基因的启动子区域,与T等位基因相比,CYP7A1-rs3808607的G等位基因增强了基因表达,进而增加了胆汁酸的合成。胆汁酸的合成增加扩大了胆汁酸库,改善了胆固醇的吸收。相反,当CYP7A基因表达下调时,胆固醇7-羟化酶活性下降,胆固醇转变成胆汁酸受阻,使得胆汁中胆固醇增加,过饱和而析出形成胆固醇结石。因此可知,CYP7A1对于调控胆汁酸和脂质代谢有着重要作用,从而影响胆固醇结石的形成。有研究表明,科研人员用CAR激动剂1,4-双-[2-(3,5-二氯吡氧基)]苯处理C57BL6/J小鼠,并进行胆管插管以研究胆汁脂质的动力学。发现激活CAR可以降低胆汁胆固醇浓度。分析认为CAR激活通过增加胆汁酸生物合成中的限速酶Cyp7a1的表达,促进胆固醇转化为胆汁酸。因此我们推断,CYP7A基因的表达在胆固醇和胆汁酸的转化方面发挥着重要作用,从而影响胆固醇结石的发生与发展。

3.2 ABCB11 基因

ABCB11基因是ABC蛋白家族B亚族成员之一,其编码的胆盐输出泵(BSEP)蛋白主要表达与肝脏细胞中,其作用是将胆盐从肝细胞内转运至毛细胆管,增加胆汁分泌,促进胆汁的流动,因此被称为胆汁酸盐输出泵,它对形成胆固醇结石晶体发挥了重要的作用。当ABCB11基因突变或下调时,会导致BSEP蛋白表达的缺失,此时,会引起以胆汁淤积为主要表现的相关临床综合征。孔凡民等通过对20例胆囊结石患者肝组织标本BSEP蛋白的表达研究发现,病例组样本中BSEP蛋白的表达量明显降低。V444A是ABCB11基因第13外显子上的1331的一个最易发生突变的多态性位点,近年来有不少研究发现,该位点的突变可引起BSEP蛋白表达及其结构功能的改变。由此可见,ABCB11基因多态性与胆汁酸盐代谢以及胆汁淤积性相关性疾病的发生显著相关,因此我们可以得出结论:ABCB11基因多态性是胆囊结石形成的遗传性风险因素之一。

3.3 ABCG5/8 基因

Buch等运用全基因组关联(GWA)的分析方法,对近640名研究对象进行了超过500000的单核苷酸多态性(SNP)的研究,研究表明,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)在实验组与对照组中存在着明显的差异。ABCG8/G5的基因序列存在多个SNP或突变,其他国家的学者诸如Acalovschi等人对68例胆囊结石病双生子血浆中胆固醇含量、甘油三酯含量及ABCG5/8基因的多态性的检测发现,同对照组相比患有胆囊结石的患者的血浆中血脂水平差异显著,并认为ABCG5/8基因的多态性可能影响脂质代谢,从而促进了胆囊结石的发生与发展。因此我们可以得出结论,ABCG5/8基因的多态性可能通过影响脂质代谢作用于胆固醇结石的形成。

3.4 黏蛋白

黏蛋白,分为上皮型黏蛋白和分泌型黏蛋白。而我们

胆囊所产生的黏蛋白主要由胆囊产黏细胞分泌，其产生的黏液凝胶，是一种促成核因子，在胆囊结石形成中成核理论中起着重要作用。国际一项研究中，研究者们选取 20 名胆固醇结石合并胆囊炎患者、5 名胆固醇结石合并胆固醇沉着症患者、6 名胆固醇息肉患者、2 名胆囊癌患者和 6 名对照患者，研究 MUC 在胆囊结石相关病变中的表达。研究显示，MUC3、MUC5AC、MUC5B 和 MUC6 在正常胆囊组织中均有表达，其中以 MUC3 和 MUC5B 的表达水平最高。MUC3 和 MUC5B 的表达在胆固醇结石组显著升高，在胆固醇息肉组略有升高，MUC3 和 MUC5B 的 mRNA 在这些组中也有上调。因此我们得出结论：MUC3 和 MUC5B 表达上调是胆囊结石形成的遗传性风险因素。

3.5 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，主要对哺乳动物的脂质代谢稳态的起到了至关重要的作用。国际一研究组选取 94 名符合腹腔镜胆囊切除术条件的女性，对照组选取 81 名女性组成，其中排除了胆结石和胆管的其他变化。使用市售测定法进行胆结石组成分析。使用聚合酶链反应和限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 确定 APOB 基因多态性的普遍性。得出结论：APOB 基因多态性可能与绝经女性形成胆囊结石存在相关性。Gong 等应用计算机检索 PubMed 和 Embase 的相关文献。在异质性检验的基础上选择固定效应模型或随机效应模型。得出中国人群中 ApoB-100X+ 等位基因可能与胆囊结石风险增加有关，而胆石症病人中 APOB 基因 X+ 等位基因出现频率明显增加，

同样证明了 APOB 基因可能增加胆囊结石形成的风险。

4 结语

综上所述，胆囊结石的形成过程是一个受多因素影响并相互作用的复杂过程，其中遗传因素和环境因素起决定性作用。尤其是遗传因素，单基因的突变和多种基因的多态性从不同的角度直接或间接影响着胆囊结石形成的发生与发展。随着胆囊结石的就诊比例和治疗比例的提高，胆囊结石的诊疗已经深入到基因层面，对遗传因素有着更加详细的认识和分析。遗传学分析和人类基因组计划的高速发展，将为胆囊结石在基因层面的认识与诊疗提供帮助，为人类从基因学角度防治胆囊结石提供可能。

参考文献

- [1] Rebolz C, Krawczyk M, Lammert F. Genetics of gallstone disease[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2018,48(7):45-46.
- [2] Ciaula A D, Wang Q H, Bonfrate L, et al. Current Views on Genetics and Epigenetics of Cholesterol Gallstone Disease[J]. *Cholesterol*,2013(4):298421.
- [3] Daly A, Day C. Genetic association studies in drug-induced liver injury[J]. *Drug Metabolism Reviews*, 2009,29(4):400-411.
- [4] D Slijepcevic, Van D. Bile Acid Uptake Transporters as Targets for Therapy[J]. *Digestive Diseases*, 2017,35(3):251.
- [5] Avena A, Puggelli S, Morris M, et al. ABCB4 variants in adult patients with cholestatic disease are frequent and underdiagnosed[J]. *Digestive and Liver Disease*, 2020,53(3):1132-1135.