

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251035

遗传因素在胆固醇结石发生发展中的作用

涂昭玮¹, 赵礼金²

1 遵义医科大学第一临床学院, 贵州 遵义 563000

2 遵义医科大学附属医院消化病医院, 遵义医科大学附属医院普通外科, 贵州 遵义 563000

通信作者: 赵礼金, lijn.zhao@zmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-7741-5074)

摘要: 胆石症是胆道系统常见的疾病, 受到环境和遗传因素共同影响。随着饮食方式的改变, 胆石症中常见的胆固醇结石 (CGS) 比例日益增加。研究发现, 遗传因素在 CGS 的形成过程中起至关重要的作用。CGS 的形成主要依赖两个关键环节: 一是胆汁中胆固醇过饱和, 二是黏蛋白促进胆固醇结晶成核。这两个过程涉及多种蛋白质的调控。某些基因的变异会影响胆固醇的转运效率, 甚至改变结晶成核的速率, 从而影响结石的形成。本文重点探讨与胆固醇转运和晶体成核相关的关键基因及其突变对 CGS 形成的影响, 有助于深入理解 CGS 的遗传学机制, 还能为未来的临床治疗提供新的靶点。

关键词: 胆石症; 疾病遗传易感性; 高胆固醇血症 II 型; 突变

基金项目: 贵州省科技计划项目 (黔科合基础 [2020] 1Y302)

Role of genetic factors in the development and progression of cholesterol gallstones

TU Zhaowei¹, ZHAO Lijin²

1. The First Clinical Institute, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 2. Department of General Surgery, Digestive Disease Hospital, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China

Corresponding author: ZHAO Lijin, lijn.zhao@zmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-7741-5074)

Abstract: Gallstone disease is a common disease of the biliary system, which is jointly affected by environmental and genetic factors. With the change in dietary patterns, there has been a continuous increase in the the proportion of patients with cholesterol gallstones (CGS), which is a common type of gallstone disease. Studies have shown that genetic factors play a crucial role in the formation of CGS. The formation of CGS mainly depends on two key links of the supersaturation of cholesterol in bile and the presence of mucin that promotes the nucleation of cholesterol crystals. These two processes involve the regulation of multiple proteins. Variations in certain genes can affect the efficiency of cholesterol transport and even change the rate of crystallization and nucleation, thereby influencing the formation of gallstones. This article mainly discusses the key genes associated with cholesterol transport and crystal nucleation, as well as the impact of their mutations on the formation of CGS, in order to gain a deeper understanding of the genetic mechanism of CGS and provide new targets for future clinical treatment.

Key words: Cholelithiasis; Genetic Predisposition to Disease; Hyperlipoproteinemia Type II; Mutation

Research funding: The Department of Science and Technology of Guizhou Province (Qiankehe Foundation [2020] 1Y302)

胆石症在临床上是指胆道系统中由胆结石所引起的症状和/或并发症。无症状的胆结石患者因缺乏临床表现且并发症风险较低, 通常不视为胆石症^[1]。据流行病学统计结果, 胆石症中约 90% 为胆固醇结石 (cholesterol

gallstones, CGS), 其余主要为胆色素结石 (包括黑色素结石和棕色结石) 与混合性结石^[2]。

现有研究表明, CGS 主要由环境因素和遗传因素共同作用导致。瑞典的双胎队列研究显示, 遗传因素占

GSD发病因素的25%^[3]。流行病学研究结果表明,CGS的发病率存在明显的地域差异,亚洲和非洲地区发病率普遍低于10%,欧洲地区约为20%,而美洲地区则高达40%^[4]。显著的地区差异进一步证实遗传因素在CGS的发生发展中起重要作用。

CGS的形成主要涉及两个关键环节:胆汁中胆固醇过饱和以及黏蛋白(mucin, MUC)介导的胆固醇晶体成核过程。研究表明,特定基因变异可通过调控胆固醇代谢和成核因子表达影响上述过程,从而显著提高CGS的发病风险^[2]。目前临床实践中CGS的预测和预防尚缺乏统一标准,本文将系统阐述相关基因对CGS发生发展的影响,以期为早期预防和治疗提供理论依据及潜在干预靶点。

1 胆固醇的跨膜转运相关基因

1.1 ATP结合盒亚家族G成员5和8(ATP-binding cassette subfamily G member 5 and 8, ABCG5/8)

ATP结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC转运蛋白)是一类依赖ATP水解供能的跨膜转运蛋白家族,在较大的浓度梯度下主动运输多种底物跨膜运输^[5]。

人类基因组编码48种ABC转运蛋白,可分为A~G 7个亚家族。其中G亚家族成员ABCG5/8形成功能性异二聚体,主要表达于肝细胞小管膜和肠上皮细胞刷状缘膜,其功能主要体现在2个方面:一方面通过肠细胞将胆固醇排入肠腔,另一方面介导胆固醇向胆汁的转运过程。在维持血浆胆固醇稳态的同时,也增加胆汁胆固醇饱和度,是CGS形成的病理基础^[6]。ABCG5与ABCG8基因均位于2号染色体短臂2区1带(2p21),间隔仅374个碱基对^[7]。尽管2个基因非常接近,但与ABCG5相比,ABCG8表现出更大的遗传变异性^[8]。全基因组关联研究证实,ABCG8基因的p.D19H(rs11887534)多态性是人类胆石症主要的遗传风险位点,该功能突变降低胆固醇的转运效率,导致胆汁中胆固醇过饱和。流行病学研究显示,该变异位点具有显著的人群归因风险,其对胆石症总体发病风险的贡献度约为8%^[2,9-10]。这一显著关联在不同族群研究中得到验证。一项基于中国台湾生物样本库的遗传数据分析表明,携带GC+CC基因型的个体胆石症发病风险更高,且这种关联在女性群体中更为显著^[11]。另一项针对埃及人群的研究显示,携带CC基因型的个体发生CGS的风险增加100倍^[12]。除p.D19H多态性外,ABCG5/8基因还存在多个与胆石症发病密切相关的功能变异。其中ABCG5 R50C突变(第50位的精氨酸被半胱氨酸替代)可增加胆固醇转运活性并减少其吸收,从而促进胆汁胆固

醇的过饱和^[2]。研究还发现,ABCG8基因的T400K、A632V、M429V,以及ABCG5基因的Q604E等变异均与CGS发病风险显著相关^[5]。基于这些发现,未来需重点开展高危人群的基因筛查,并研发针对特定基因变异的靶向干预药物,以实现CGS的一级预防。

值得注意的是,肿瘤也与胆石症存在潜在关联。巨噬细胞抑制性细胞因子-1(macrophage-inhibiting cytokine-1, MIC-1)在多种恶性肿瘤中均呈高表达,可上调ABCG5/8表达,打破胆固醇代谢平衡,从而促进胆石症的形成。这一发现不仅为研究癌症相关胆石症的发病机制提供了新依据,也提示MIC-1可能成为重要的干预靶点,通过开发MIC-1信号通路抑制剂,有望实现对高危肿瘤患者胆石症的预防性治疗。然而,该结论目前主要局限于动物实验,尚需大规模临床研究进一步验证其在人类胆石症发生发展中的确切作用^[13]。

1.2 ATP结合盒亚家族B成员4(ATP-binding cassette subfamily B member 4, ABCB4)

ABCB4基因定位于人类7号染色体长臂2区1带1亚带(7q21.1)^[14]。ABCB4蛋白位于肝细胞的小管膜,通过能量依赖方式介导磷脂的跨膜转运,将磷脂从肝细胞小管膜的内小叶转运至外小叶,最终分泌至胆汁^[15]。在初级胆汁中,磷脂、胆汁酸和胆固醇共同形成混合胶束,此结构不仅能够稳定胆汁微环境,还能有效抑制胆固醇结晶析出。当ABCB4基因发生突变时,胆汁中的磷脂含量显著降低,导致混合胶束的形成能力下降,使得游离胆汁酸在胆汁中积累,形成对胆管细胞和肝细胞膜具有毒性的胆汁环境,最终导致胆管细胞损伤和肝胆系统的病理改变^[16-17]。此外,磷脂分泌显著减少,将导致胆固醇在胆汁中的溶解度下降。这种磷脂-胆固醇平衡的破坏会引发胆汁中胆固醇的过饱和状态,为胆固醇晶体的形成和生长提供了有利条件^[18]。

一项研究通过Meta分析系统评估了ABCB4基因多态性位点与GSD发病风险的相关性。研究结果显示,在中国人群中,rs1202283位点的AG基因型和rs2230028位点的CT基因型携带者的胆石症风险显著升高,提示这些多态性位点可能通过影响胆汁磷脂分泌参与胆石症形成^[19]。值得注意的是,冰岛人群全基因组测序研究显示,ABCB4基因变异与原发性和继发性肝胆恶性肿瘤(包括肝癌、胆管癌和胆囊癌)存在显著关联^[20]。这一发现为研究肝胆恶性肿瘤的发病机制提供了新的视角。深入研究ABCB4基因的功能及变异对肝胆系统的影响,有望为肝胆恶性肿瘤的早期筛查、风险预测和靶向治疗提供新的策略。

熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)作为 ABCB4 相关疾病的一线治疗药物,可以通过其亲水特性竞争性取代有毒的疏水性胆汁盐,减轻其对肝胆系统的细胞毒性作用。此外,UDCA 还能诱导 ABCB11 和 ABCB4 的表达,促进胆汁酸和磷脂的分泌^[21]。由于 ABCB4 基因变异在人群中的总体发生率较低且检测成本高,通常不会作为常规检查,但临床观察显示,约 50% 的 ABCB4 变异病例见于不明原因胆汁淤积患者,提示 ABCB4 基因突变(包括缺失)在成人肝病中的发生率可能被低估^[22]。因此,有必要提高对 ABCB4 基因突变的关注,建议对成人胆汁淤积患者进行常规基因检测,以实现早期诊断和精准治疗,从而改善患者预后。

2 胆固醇的胞内转运相关基因

2.1 尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1(Niemann-Pick type C1 like 1, NPC1L1) NPC1L1 基因定位于人类 7 号染色体短臂 1 区 3 带(7p13),包含 20 个外显子和 19 个内含子^[23]。NPC1L1 作为一种多跨膜蛋白,主要分布于人类肠上皮细胞的顶膜以及肝细胞的小管膜。在肠道中,NPC1L1 负责介导胆固醇的吸收;而在肝脏中,NPC1L1 参与肝细胞对胆固醇的摄取^[24]。

NPC1L1 包含胞外区的 N 端结构域、中间结构域和富含半胱氨酸的结构域,以及一个由 13 个跨膜螺旋(transmembrane helices, TM)构成的跨膜结构域。其中 TM3 ~ TM7 形成了甾醇感知结构域,该结构域能够结合胆固醇分子,感知其浓度变化,进而调控胆固醇的吸收过程^[25]。N 端结构域与胆固醇特异性结合后,可与脂筏结构蛋白 Flotillin-1 和 Flotillin-2 共同形成富含胆固醇的微结构域。微结构域充当载体,介导胆固醇的内化,为胆固醇的初步识别和吸收提供基础^[26]。当细胞内胆固醇水平升高时,过量胆固醇可通过网格蛋白/AP2 复合物介导的内吞途径被摄入表达 NPC1L1 的细胞。在此过程中,NPC1L1 通过囊泡运输系统将胆固醇定向转运至内吞循环体(endocytic recycling compartment, ERC)。ERC 作为细胞内胆固醇的主要储存场所,其胆固醇含量对维持细胞脂质稳态至关重要。当 ERC 内胆固醇水平降低时,LIMA1(又称 EPLIN)基因将介导 NPC1L1 连接到含有肌球蛋白 Vb 的转运复合物,从而返回质膜。值得注意的是,NPC1L1 在质膜上的定位是其介导胆固醇摄取的必要条件。因此,LIMA1 基因的功能性突变可导致 NPC1L1 在细胞内异常滞留,从而显著降低肠道对胆固醇的吸收效率。这一机制可能减少胆汁胆固醇过饱和状态,进而降低 CGS

形成的风险^[27-29]。然而,胆固醇吸收的减少是否会直接降低 CGS 的风险,仍需开展相关研究以明确其因果关系。此类研究将为 CGS 的早期预防和精准诊疗提供新的理论依据。

NPC1L1 基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)在胆石症的形成中具有重要的调控作用。Wu 等^[30]通过病例对照研究,首次在中国人群中发现,rs2072183(g1679C>G)位点的 G 等位基因显著增加了胆石症风险。G 等位基因携带者的肝组织中 NPC1L1 mRNA 表达降低,同时伴随胆汁胆固醇含量及饱和指数的升高,提示该 SNP 可能通过干扰胆固醇代谢稳态而增加胆石症形成的风险^[30]。

依折麦布是一种 NPC1L1 抑制剂,通过阻断 NPC1L1 与网格蛋白/AP2 复合物的结合抑制其内吞作用,从而减少胆固醇摄取^[31]。理论上,在肠细胞水平上抑制 NPC1L1 可以减少肠道胆固醇吸收,从而降低血浆胆固醇;在肝细胞水平抑制 NPC1L1,会导致胆道胆固醇增多,从而促进胆石症的形成^[32]。一项动物实验为此提供了证据:将依折麦布单药治疗犬类(与人类类似,NPC1L1 在肠道和肝脏中均有表达)1 个月后,胆囊胆固醇浓度显著升高 2 ~ 4 倍,表明该药通过抑制肝脏 NPC1L1 的胆固醇再摄取功能,导致胆汁胆固醇增加,进而增加胆石症的风险^[33]。然而,临床研究(如 IMPROVE-IT)显示依折麦布的胆石症风险仅轻微升高(绝对风险增加约 0.1%),且统计学差异不显著^[34]。因此,依折麦布在临床上可否安全用于胆石症的预防仍存在争议,需进一步开展长期、大样本的前瞻性研究评估依折麦布在胆石症预防中的安全性。

除了直接抑制 NPC1L1 蛋白功能(如依折麦布),调控其基因表达水平同样可影响胆固醇代谢和 CGS 形成。研究发现,薯蓣皂苷元(diosgenin, DG)在脂质代谢调控中发挥重要作用,主要机制为通过 STAT3 信号通路抑制 NPC1L1 的转录激活,从而降低肠道胆固醇吸收效率。这一机制在动物实验中得到验证,表现为 DG 处理组小鼠 CGS 的发生率明显下降^[35]。该研究首次证实 DG 用于预防 CGS 的应用前景,但后续研究需进一步明确 DG 是否能够选择性抑制肠道 NPC1L1 而不影响肝脏 NPC1L1 的表达,这对评估其临床应用的安全性至关重要。

3 胆固醇的血浆转运相关基因

3.1 载脂蛋白(Apo)B ApoB 基因定位于 2 号染色体短臂 2 区 3 带(2p23),其基因组全长 43 kb,包含 29 个外显子

和28个内含子^[36]。ApoB在脂质代谢中发挥重要作用,作为低密度脂蛋白受体的特异性配体,调控细胞对脂蛋白的摄取。根据分子量不同,ApoB可分为ApoB-100和ApoB-48两种亚型^[37]。其中,ApoB-100由肝细胞合成,是极低密度脂蛋白的组成部分。ApoB-48则由肠上皮细胞产生,主要参与乳糜微粒的形成^[38]。乳糜微粒和极低密度脂蛋白是两种大的脂蛋白颗粒,承担将脂质(包括甘油三酯和胆固醇)从肠道和肝脏转运至外周组织的重要功能^[39]。研究表明,ApoB基因的某些突变可能通过影响血清胆固醇代谢而增加GSD的发病风险^[2]。位于ApoB基因第26外显子的XbaI多态性位点(rs693)虽然仅导致第2488位密码子由ACC变为ACT(氨基酸残基保持不变),但该同义突变可能增加中国人群胆石症的患病风险^[40-41]。因此,对于携带ApoB风险多态位点(如rs693)的个体,建议定期监测血脂水平,并通过腹部超声检查进行早期风险评估,以实现胆石症的早期发现和干预。

3.2 载脂蛋白E(ApoE) ApoE是一种分子量为34 kD的糖蛋白,由299个氨基酸构成,其编码基因定位于19号染色体长臂1区3带(19q13)^[42]。该蛋白由单一基因座上的3个等位基因编码,这些等位基因的差异源于第4外显子第112和158位密码子的精氨酸(Arg)/半胱氨酸(Cys)替换,由此产生3种主要亚型:E2(Cys112、Cys158)、E3(Cys112、Arg158)和E4(Arg112、Arg158)^[43]。ApoE包含1个N端和1个C端结构域。N端结构域为4个 α 螺旋(H1~H4)组成的反平行束状结构,螺旋H4富含碱性残基,这些残基作为低密度脂蛋白受体的配体发挥至关重要的作用。C端结构域主要负责脂质结合功能。这种结构使得ApoE能够通过受体介导的内吞作用调控血浆胆固醇水平^[44]。值得注意的是,ApoE基因的功能性突变可导致高胆固醇血症,已被证实是胆石症发生发展的独立危险因素^[2]。现有研究表明ApoE基因多态性与胆石症风险存在显著的种族差异性。关于中国人群的荟萃分析显示,E4等位基因与2型糖尿病和胆石症风险增加相关^[45];然而,基于英国生物样本库的队列研究却得出相反的结论:在英国白种人群中,E4等位基因是2型糖尿病和胆石症的保护因素,其中GSD风险降低可能归因于2型糖尿病患病率降低^[46]。此外,Dwivedi等^[47]首次研究GSD与ApoE启动子基因多态性的关联,发现在北印度人群中,ApoE基因启动子区域的-219G>T和-427T>C多态性与GSD显著相关。鉴于不同种族间研究结果的异质性,未来需进一步开展大样本、多族群的ApoE基因遗传变异研究,以更精准地揭示其在胆石症发病机制中的作用。

4 MUC

MUC属于高分子量糖蛋白家族,主要由胆囊上皮细胞合成。MUC基因可分为两类:一类为跨膜型,如MUC1、MUC3、MUC4等;另一类为分泌型,如MUC2、MUC5AC、MUC5B、MUC6等^[48]。在胆囊系统中,MUC主要由胆囊上皮的表面黏膜细胞和黏膜下腺细胞合成并分泌,通过加速过饱和胆汁中胆固醇晶体成核促进胆石症的形成^[49-50]。多项病例对照研究显示,MUC基因多态性与胆石症发病风险之间存在关联。MUC1和MUC2基因的特定位置SNP与中国男性胆石症有显著相关性,通过调控MUC的合成与分泌增加胆固醇结晶的成核效率,从而促进胆石症形成。然而,这种相关性在女性群体中未见统计学差异。MUC2和MUC5AC基因的表达比例上调会导致胆道黏液黏稠度增加,进而影响胆汁流动性,为胆固醇晶体的形成创造有利条件。这2种MUC的过度分泌可以促进胆固醇晶体的成核和生长,进而促进胆石症的形成^[51]。研究显示,MUC4 rs712005 G、MUC5B rs2037089 C等位基因以及MUC2 rs2856111 C/T基因型携带者的CGS患病风险均显著升高,MUC17 rs10229731 A/C和rs73168398 G/A基因型可以降低CGS患病风险^[52]。这些发现为胆石症的精准预防提供了重要依据,未来可以开发易感基因型的抑制剂或调节剂,降低胆道黏液黏稠度,改善胆汁流变学特性,从而抑制胆固醇结晶的成核与生长。针对保护性基因型,则可深入探究其调控机制,开发相应的激活剂及其类似物。

5 总结与展望

胆石症的发生受到遗传易感性和环境因素的共同作用。本文概述胆石症中CGS形成的主要遗传因素,强调与胆固醇代谢和晶体成核有关基因的关键作用。ABCG5/8、ABCB4、NPC1L1、Apo、MUC等基因的变异影响胆固醇的转运及胆固醇晶体成核,进而促进CGS的形成(图1)。尽管目前的研究已初步揭示这些基因的功能和作用机制,但CGS的遗传异质性仍需深入探究。未来的研究应深入探讨常见基因变异在不同种族和人群中的差异性,并开展更大规模的临床研究验证。针对不同人群的遗传背景,制订个性化的预防和干预策略(如基因筛查等),将有助于降低CGS的发病率。同时,针对不同基因开发新的药物或预测模型,如调节胆固醇代谢的分子靶向药物等。未来有望突破传统手术治疗,实现基因筛查(如ABCG8 p.D19H等)、生活方式干预(如低胆固醇饮食等)和预防用药(如UDCA等)的一级预防。

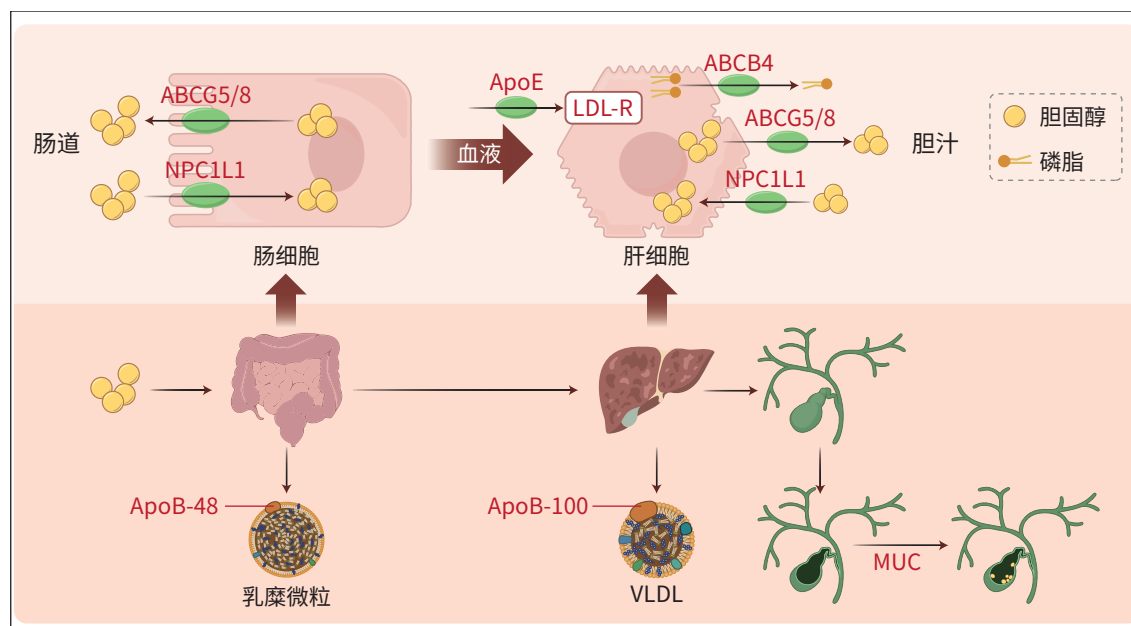


图1 CGS形成的遗传相关机制示意图

Figure 1 Schematic diagram of the genetic mechanism of cholesterol gallstones formation

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 涂昭玮负责查找文献,撰写和修改论文; 赵礼金负责拟定写作思路,指导文章撰写,修改论文并最后定稿。

参考文献:

- [1] LAMMERT F, GURUSAMY K, KO CW, et al. Gallstones[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16024. DOI: 10.1038/nrdp.2016.24.
- [2] COSTA CJ, NGUYEN MTT, VAZIRI H, et al. Genetics of gallstone disease and their clinical significance: A narrative review[J]. J Clin Transl Hepatol, 2024, 12(3): 316-326. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00563.
- [3] 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. DOI: 10.1002/hep.20654.
- [4] BUSTOS BI, PÉREZ-PALMA E, BUCH S, et al. Variants in ABCG8 and TRAF3 genes confer risk for gallstone disease in admixed Latinos with Mapuche Native American ancestry[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 772. DOI: 10.1038/s41598-018-35852-z.
- [5] WANG HH, LIU M, PORTINCASA P, et al. Recent advances in the critical role of the sterol efflux transporters ABCG5/G8 in health and disease [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1276: 105-136. DOI: 10.1007/978-981-15-6082-8_8.
- [6] SUN H, WARREN J, YIP J, et al. Factors influencing gallstone formation: A review of the literature[J]. Biomolecules, 2022, 12(4): 550. DOI: 10.3390/biom12040550.
- [7] BYDŁOWSKI SP, LEVY D. Association of ABCG5 and ABCG8 transporters with sitosterolemia[J]. Adv Exp Med Biol, 2024, 1440: 31-42. DOI: 10.1007/978-3-031-43883-7_2.
- [8] SRIVASTAVA A, SRIVASTAVA A, SRIVASTAVA K, et al. Role of ABCG8 D19H (rs11887534) variant in gallstone susceptibility in northern India [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(11): 1758-1762. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06349.x.
- [9] GRÜNHAGE F, ACALOVSCI M, TIRZIU S, et al. Increased gallstone risk in humans conferred by common variant of hepatic ATP-binding cassette transporter for cholesterol[J]. Hepatology, 2007, 46(3): 793-801. DOI: 10.1002/hep.21847.
- [10] WEBER SN, BOPP C, KRAWCZYK M, et al. Genetics of gallstone disease revisited: Updated inventory of human lithogenic genes[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2019, 35(2): 82-87. DOI: 10.1097/MOG.00000000-00000511.
- [11] LIANG KW, HUANG HH, WANG LE, et al. Risk of gallstones based on ABCG8 rs11887534 single nucleotide polymorphism among Taiwanese men and women[J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1): 468. DOI: 10.1186/s12876-021-02060-5.
- [12] ALY DM, FTEAH AM, AL ASSALY NM, et al. Correlation of serum biochemical characteristics and ABCG8 genetic variant (rs 11887534) with gall stone compositions and risk of gallstone disease in Egyptian patients[J]. Asian J Surg, 2023, 46(9): 3560-3567. DOI: 10.1016/j.asjsur.2023.05.156.
- [13] KIM MH, LEE EJ, KIM SJ, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 aggravates diet-induced gallstone formation via increased ABCG5/ABCG8 expression[J]. PLoS One, 2023, 18(6): e0287146. DOI: 10.1371/journal.pone.0287146.
- [14] ZHANG DK, LI YH, HE SF, et al. Association between ABCB4 variants and intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 3300. DOI: 10.1038/s41598-025-87909-5.
- [15] WANG HH, PORTINCASA P, LIU M, et al. Genetic analysis of ABCB4 mutations and variants related to the pathogenesis and pathophysiology of low phospholipid-associated cholelithiasis[J]. Genes (Basel), 2022, 13(6): 1047. DOI: 10.3390/genes13061047.
- [16] NAYAGAM JS, FOSKETT P, STRAUTNIEKS S, et al. Clinical phenotype of adult-onset liver disease in patients with variants in ABCB4, ABCB11, and ATP8B1[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(10): 2654-2664. DOI: 10.1002/hep4.2051.
- [17] REN ZX, ZHAO L, ZHAO ML, et al. Increased intestinal bile acid absorption contributes to age-related cognitive impairment[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(5): 101543. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101543.
- [18] STICOVA E, JIRSA M. ABCB4 disease: Many faces of one gene deficiency[J]. Ann Hepatol, 2020, 19(2): 126-133. DOI: 10.1016/j.aohep.2019.09.010.
- [19] ZHAN L, PAN YZ, CHEN L, et al. Prevalence of ABCB4 polymorphisms

- in gallstone disease in Han-Chinese population[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2): 1218-1227.
- [20] GUDBJARTSSON DF, HELGASON H, GUDJONSSON SA, et al. Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(5): 435-444. DOI: 10.1038/ng.3247.
- [21] STÄTTERMAYER AF, HALILBASIC E, WRBA F, et al. Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3): 651-663. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.036.
- [22] AVENA A, PUGGELLI S, MORRIS M, et al. ABCB4 variants in adult patients with cholestatic disease are frequent and underdiagnosed[J]. *Dig Liver Dis*, 2021, 53(3): 329-344. DOI: 10.1016/j.dld.2020.12.003.
- [23] ZHANG RS, LIU WJ, ZENG J, et al. Recent advances in the screening methods of NPC1L1 inhibitors[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113732. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113732.
- [24] XU CL, FU FY, SHE YH, et al. NPC1L1 plays a novel role in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *ACS Omega*, 2023, 8(51): 48586-48589. DOI: 10.1021/acsomega.3c07337.
- [25] HU MQ, YANG F, HUANG YW, et al. Structural insights into the mechanism of human NPC1L1-mediated cholesterol uptake[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(29): eabg3188. DOI: 10.1126/sciadv.abg3188.
- [26] GE L, QI W, WANG LJ, et al. Flotillins play an essential role in Niemann-Pick C1-like 1-mediated cholesterol uptake[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(2): 551-556. DOI: 10.1073/pnas.1014434108.
- [27] GE L, WANG J, QI W, et al. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1[J]. *Cell Metab*, 2008, 7(6): 508-519. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.04.001.
- [28] XIAO J, DONG LW, LIU S, et al. Bile acids-mediated intracellular cholesterol transport promotes intestinal cholesterol absorption and NPC1L1 recycling[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6469. DOI: 10.1038/s41467-023-42179-5.
- [29] ZHANG YY, FU ZY, WEI J, et al. A LIMA1 variant promotes low plasma LDL cholesterol and decreases intestinal cholesterol absorption[J]. *Science*, 2018, 360(6393): 1087-1092. DOI: 10.1126/science.aao6575.
- [30] 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.
- [31] HUANG CS, YU XC, FORDSTROM P, et al. Cryo-EM structures of NPC1L1 reveal mechanisms of cholesterol transport and ezetimibe inhibition[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(25): eabb1989. DOI: 10.1126/sciadv.abb1989.
- [32] NISSINEN MJ, PITKÄNEN N, SIMONEN P, et al. Genetic polymorphism of sterol transporters in children with future gallstones[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(9): 954-960. DOI: 10.1016/j.dld.2018.04.007.
- [33] LAURIDSEN BK, STENDER S, FRIKKE-SCHMIDT R, et al. Genetic variation in the cholesterol transporter NPC1L1, ischaemic vascular disease, and gallstone disease[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(25): 1601-1608. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv108.
- [34] CANNON CP, BLAZING MA, GIUGLIANO RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387-2397. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489.
- [35] SHEN WY, SHAO WT, WANG QH, et al. Dietary diosgenin transcriptionally down-regulated intestinal NPC1L1 expression to prevent cholesterol gallstone formation in mice[J]. *J Biomed Sci*, 2023, 30(1): 44. DOI: 10.1186/s12929-023-00933-3.
- [36] SONG B, LIU NQ, CHENG Y, et al. Generation of induced pluripotent stem cell GZHMC002-A from peripheral blood mononuclear cells with APOB mutation[J]. *Stem Cell Res*, 2020, 49: 102054. DOI: 10.1016/j.scr.2020.102054.
- [37] GIANAZZA E, ZOANNI B, MALLIA A, et al. Proteomic studies on apoB-containing lipoprotein in cardiovascular research: A comprehensive review[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2023, 42(4): 1397-1423. DOI: 10.1002/mas.21747.
- [38] STRØM TB, ASPRUSTEN E, LAERDAHL JK, et al. Missense mutation Q384K in the APOB gene affecting the large lipid transfer module of apoB reduces the secretion of apoB-100 in the liver without reducing the secretion of apoB-48 in the intestine[J]. *J Clin Lipidol*, 2023, 17(6): 800-807. DOI: 10.1016/j.jacl.2023.08.009.
- [39] NIU CQ, LUO Z, YU LQ, et al. Associations of the APOB rs693 and rs17240441 polymorphisms with plasma APOB and lipid levels: A meta-analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 166. DOI: 10.1186/s12944-017-0558-7.
- [40] CHAUHAN T, MITTAL RD, MITTAL B. Association of common single nucleotide polymorphisms of candidate genes with gallstone disease: A meta-analysis[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2020, 35(3): 290-311. DOI: 10.1007/s12291-019-00832-1.
- [41] ZHU HF, YU LH, FENG LS. Association of apolipoprotein B XbaI (rs693) polymorphism and gallstone disease risk based on a comprehensive analysis[J]. *Genes Environ*, 2021, 43(1): 17. DOI: 10.1186/s41021-021-00189-z.
- [42] KACPERCZYK M, KMIECIAK A, KRATZ EM. The role of ApoE expression and variability of its glycosylation in human reproductive health in the light of current information[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7197. DOI: 10.3390/ijms22137197.
- [43] NASCIMENTO JCR, MATOS GA, PEREIRA LC, et al. Impact of apolipoprotein E genetic polymorphisms on liver disease: An essential review [J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19(1): 24-30. DOI: 10.1016/j.aohep.2019.07.011.
- [44] KOTHARI S, BALA N, PATEL AB, et al. The LDL receptor binding domain of apolipoprotein E directs the relative orientation of its C-terminal segment in reconstituted nascent HDL[J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2021, 1863(7): 183618. DOI: 10.1016/j.bbmem.2021.183618.
- [45] XUE P, NIU WQ, JIANG ZY, et al. A meta-analysis of apolipoprotein E gene $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ polymorphism for gallbladder stone disease[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45849. DOI: 10.1371/journal.pone.0045849.
- [46] LUMSDEN AL, MULUGETA A, ZHOU A, et al. Apolipoprotein E (APOE) genotype-associated disease risks: A phenotype-wide, registry-based, case-control study utilising the UK Biobank[J]. *EBioMedicine*, 2020, 59: 102954. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102954.
- [47] DWIVEDI S, MADESHIYA AK, SINGH S, et al. Association of APOE-219G>T and -427T>C polymorphic variants in transcriptional regulatory region of APOE gene with gallbladder stone: A north Indian case-control study[J]. *Meta Gene*, 2018, 16: 248-254. DOI: 10.1016/j.mgene.2018.04.002.
- [48] SUN LB, ZHANG YH, LI WY, et al. Mucin glycans: A target for cancer therapy[J]. *Molecules*, 2023, 28(20): 7033. DOI: 10.3390/molecules28-207033.
- [49] 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. DOI: 10.5009/gnl15600.
- [50] CHUANG SC, HSI E, LEE KT. Mucin genes in gallstone disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(19-20): 1466-1471. DOI: 10.1016/j.cca.2012.06.015.
- [51] CHUANG SC, JUO SH, HSI E, et al. Multiple mucin genes polymorphisms are associated with gallstone disease in Chinese men[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(7-8): 599-603. DOI: 10.1016/j.cca.2010.12.008.
- [52] REN GQ, FAN YM, ZHONG RZ, et al. Relationship between mucin gene polymorphisms and different types of gallbladder stones[J]. *BMC Med Genomics*, 2025, 18(1): 22. DOI: 10.1186/s12920-025-02090-y.

收稿日期: 2025-03-10; 录用日期: 2025-05-12

本文编辑: 葛俊

引证本文: TU ZW, ZHAO LJ. Role of genetic factors in the development and progression of cholesterol gallstones[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(10): 2195-2200.
涂昭玮, 赵礼金. 遗传因素在胆固醇结石发生发展中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(10): 2195-2200.