

• 检验技术与方法 •

载脂蛋白 E 在心血管疾病中的诊断价值

赵兰静, 韩振格, 刘春兴, 安仙园

(上海华东疗养院检验科, 江苏无锡 214044)

摘要: 目的 对冠心病(CHD)组、心肌梗死(MI)组及对照组进行血脂等相关项目测定, 运用统计学方法探讨载脂蛋白 E(ApoE)与 CHD 及 MI 的内在联系。方法 应用 Olympus AU5400 全自动生化分析仪测定各组标本的血脂相关项目指标如三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B(ApoB)、ApoE 及 ApoE 对 CHD、MI 的相关分析。结果 CHD 组 ApoE、TG、LDL-C、ApoB 较对照组明显升高, ApoA1、HDL-C 较对照组明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。MI 组 ApoE、TG、ApoB 较对照组高, MI 组 HDL-C、ApoA1 较对照组降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。MI 组中 ApoE 与血脂相关项目的相关性高于 CHD 组。结论 ApoE 与心血管疾病具有明显相关性, 其测定结果升高可以作为 MI 的辅助诊断指标。

关键词: 冠心病; 心肌梗死; 载脂蛋白类

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.06.034

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2014)06-0734-03

Apolipoprotein E and cardiovascular disease related research

Zhao Lanjing, Han Zhengge, Liu Chunxing, An Xianyuan

(Department of Clinical Laboratory, Huadong Sanatorium of Shanghai, Wuxi, Jiangsu 214044, China)

Abstract: Objective To measure the indexes of relevant items of blood lipid from the coronary heart disease (CHD) group, the myocardial infarction (MI) group as well as the normal control group, and applying statistical methods to analyze and discuss the internal relationship of apolipoprotein E (ApoE) with CHD and MI. **Methods** Used Olympus AU5400 automatic biochemistry analyzer to determine each specimen of blood lipid related items, such as triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), Apolipoprotein A1 (ApoA1), apolipoprotein B (ApoB), ApoE indexes, and ApoE correlation analysis on CHD, MI. **Results** ApoE, TG, LDL-C, ApoB in CHD group was higher than control group obviously, ApoA1, HDL-C significantly lower than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), ApoE, TG, ApoB of MI group was higher than control group, HDL-C, ApoA1 in MI group reduced than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), The correlation of blood lipid related items and ApoE within the MI group was stronger than CHD group. **Conclusion** The increased ApoE result can probably be used as a myocardial infarction assistant diagnosis index.

Key words: coronary disease; myocardial infarction; apolipoproteins

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)成为导致我国人群死亡的主要疾病之一, 心肌梗死(MI)是 CHD 中最严重的一型, 严重危害人们的生活、健康和寿命。MI 是不良生活习惯、遗传与环境等多因素所致疾病。高脂血症是其发生的重要危险因素。血脂异常通常是指血浆中总胆固醇(TC)或(和)三酰甘油(TG)水平升高, 近年研究认识到血浆中高密度脂蛋白(HDL)降低也是一种血脂代谢异常。我国人群血脂代谢异常类型以高 TG、低 HDL 血症为主。载脂蛋白 E(ApoE)作为多种脂蛋白的结构成分, 具有明显的基因遗传多态性, 其参与脂类的运转和代谢, 与脂代谢紊乱、CHD 和动脉粥样硬化的发生发展危险性密切相关^[1], 而动脉粥样硬化是 MI 的重要发病基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 华东疗养院 2009 年 1 月至 2012 年 2 月入院的 CHD 组患者 50 人(CHD 组), 所有 CHD 患者诊断明确, 符合世界卫生组织(WHO)规定的 CHD 诊断标准, 同时排除肝、肾功能损害、甲状腺疾病、高血糖的患者。其中男性 31 例, 年龄 41~90 岁, 女性 19 例, 年龄 42~93 岁。华东疗养院 2009 年 1 月至 2012 年 2 月入院的 MI 患者 40 人(MI 组), MI 诊断以 1979 年 WHO 关于缺血性心脏病的命名和诊断为标准, 并

排除肝、肾、甲状腺及糖尿病等疾病。其中男性 29 例, 年龄 29~90 岁, 女性 11 例, 年龄 56~91 岁。选择正常健康者 70 人作为对照组, 经过健康体检证实无重大疾病和心血管系统疾病, 排除 CHD、MI 可能, 其中男性 47 例, 年龄 20~60 岁, 女性 23 例, 年龄 23~55 岁。

1.2 方法 日本 Olympus 公司生产的 AU5421 全自动生化分析仪。TG 测定采用甘油-3-磷酸氧化酶法(PAP 法), 其试剂由上海名典生物工程有限公司提供, 批号: 010D1200S; TC 测定采用胆固醇氧化酶法, 其试剂由日本协和医药株式会社生产, 批号: R116B0B; 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测定采用选择性可溶化法, 其试剂由日本协和医药株式会社生产, 批号: R111BMA; 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)测定采用选择性可溶化法, 其试剂由日本协和医药株式会社生产, 批号: R111BNB; 载脂蛋白 A1(ApoA1)测定采用透射免疫比浊法, 其试剂由日本协和医药株式会社生产, 批号: 1201120210-1; 载脂蛋白 B(ApoB)测定采用透射免疫比浊法, 其试剂由日本协和医药株式会社生产, 批号: 20131223-7; ApoE 测定采用透射免疫比浊法, 其试剂由日本协和医药株式会社生产, 批号: R131CXB。

1.3 统计学处理 利用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,采用 *t* 检验处理对照组、CHD 组、MI 组各指标的均值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组各指标的均值比较 CHD 组 ApoE、TG、LDL-C、ApoB 比对照组明显升高,CHD 组 ApoA1、HDL-C 较对照组

明显低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。MI 组 ApoE、TG、ApoB 比对照组高,MI 组 HDL-C、ApoA1 比对照组降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 相关性比较 CHD 组、MI 组血脂的相关指标与 ApoE 为正相关,除了 MI 组的 HDL-C 与 ApoE 为负相关。见表 2。

表 1 各组各指标的均值比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	TG	TC	HDL-C	LDL-C	ApoA1	ApoB	ApoE
对照组	1.00 ± 0.26	4.28 ± 0.67	1.37 ± 0.26	2.35 ± 0.46	1.21 ± 0.17	0.78 ± 0.17	37.27 ± 4.64
CHD 组	1.65 ± 0.9*	4.55 ± 0.96	0.94 ± 0.2*	3.06 ± 0.85*	1.10 ± 0.23*	0.99 ± 0.26*	57.75 ± 12.25*
MI 组	1.62 ± 0.85*	4.61 ± 1.07	1.07 ± 0.33*	2.71 ± 1.60	0.95 ± 0.21*	0.84 ± 0.30	45.10 ± 14.68*

*: $P < 0.05$, 与对照组比较。

表 2 CHD 组、MI 组各指标与其 ApoE 的相关性比较 ($-1 < r < 1$)

组别	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	ApoA1(mmol/L)	ApoB(mmol/L)
CHD 组 ApoE	0.215 7	0.280 5	0.081 2	0.198 7	0.164 5	0.232 9
MI 组 ApoE	0.705 0	0.545 5	-0.017 62	0.487 7	0.116 0	0.610 0

3 讨 论

CHD 由于其发病率和病死率很高,已成为当今国内外医学研究的热点。目前公认血脂异常是 CHD 患者的主要危险因素。临床研究证实,人群中血脂的水平变化与 CHD 的发病率与病死率存在正相关^[2]。多项研究表明,CHD 危险度的增高来自遗传和环境因素的联合效应,阳性家族史有明显增高的危险性^[3]。有 CHD 家族性的儿童较无家族性者 ApoE4 等位基因出现频率增高,与成人 CHD 密切相关^[4]。

血脂异常是动脉硬化的基础,是 CHD 发病的诸多危险因素中最主要的独立危险因素。TG、TC、LDL-C、ApoB 增高及 HDL-C、ApoA1 降低是 MI 发生的独立易患因素^[5]。TC 的主要功能是维持细胞膜的通透性和细胞的正常代谢及细胞形态的稳定,当 TC 代谢失常时,可形成黄色瘤及动脉粥样硬化,促使早发 CHD;TG 的主要功能是供给与贮存能源,血浆 TG 过多,可使纤溶活性下降,凝血倾向增高,促使动脉粥样硬化的形成与发展,也可诱发 MI;LDL-C 的主要功能是运转胆固醇,调节周围组织胆固醇的合成;HDL-C 将周围组织细胞中的 TC 转运到肝脏,再由肝细胞将胆固醇转化为胆酸排出体外,这个过程对防止动脉粥样硬化有极重要的意义^[6];ApoA1 可作为一种辅助因子参与激活卵磷脂胆固醇转酰酶,此外可结合周围组织中的游离胆固醇,参与胆固醇的逆向转运,有助于细胞内 TC 的清除;ApoB 是 LDL 受体结合 LDL 的识别标志,在 LDL 的代谢及动脉粥样硬化的形成中起着极为重要的作用。

ApoE 自 20 世纪 70 年代被发现以来,不断被人们研究和认识。Van Bockxmeer 等^[7]的研究结果表明 ApoE 等位基因与 CHD 之间可能存在某种相关性。ApoE 基因是 CHD 风险因子,其不同基因型可通过不同的血脂代谢作用而影响 CHD 的发病。Kolovouglu 等^[8]研究发现基因多态性并没有性别的差异性。国内也有学者通过实验证实^[9],不论男性或女性,ApoE 携带者患 CHD 的危险性均上升。ApoE 多态性是 CHD 早期及发展过程中个体差异的主要原因,ApoE4 是脂质代谢紊乱和 CHD 的重要遗传标记。有的学者认为,ApoE4 是早发性 CHD 发病的独立危险因素,ApoE4 携带者比不带 ApoE4

者患 CHD 的危险性显著增加^[10]。由于 ApoE 在人体脂类代谢中起关键性的作用,不同的 ApoE 蛋白异构体和受体结合的能力不同,因此,通过 ApoE 等位基因多态性的检测可以预测 CHD 的危险性^[11]。MI 是 CHD 中最严重的一型,是 CHD 发展到最后的结果。本次试验结果显示 CHD 组、MI 组血浆 ApoE 浓度较对照组为高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。证实血浆 ApoE 浓度增高与 CHD、MI 发病有关联。此外,MI 组的 ApoE 与血脂相关项目的相关性比 CHD 组强,正是因为 MI 是 CHD 病程发展的终末结果之一。Banaresvg 等^[12]发现 ApoE4 等位基因和 CHD 有着很大的关联且呈现年龄依赖性,与本文结论一致。本次实验数据显示 ApoE 与 TG、TC、LDL-C、ApoB 的相关性强,而 TG、TC、LDL-C、ApoB 升高可以导致 MI,所以 ApoE 升高可以作为 MI 的辅助诊断指标。

参 考 文 献

- [1] 刘金凤,马洪胜,李峰. ApoE 基因多态性与脂质代谢的相关性[J]. 中国老年学杂志,2012,32(5):1802-1804.
- [2] 马娟,陈吉丽. 早发冠心病与载脂蛋白 B、载脂蛋白 E 基因多态性的关系[J]. 当代医学,2011,17(19):28-29.
- [3] 周吉利,钟江华,陈宇辉. 冠心病合并高脂血症患者血脂水平对主要炎症因子表达的相关性分析[J]. 中国实验诊断学,2011(15)10:1696-1698.
- [4] 郭贤利,王艳梅. 载脂蛋白 E 基因的多态性及临床意义[J]. 检验医学与临床,2007,4(9):869-870.
- [5] 何听,刘智勇,刘景艳,等. 冠心病与血脂异常的相关性[J]. 心血管康复医学杂志,2012,21(6):575-578.
- [6] Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau LA, et al. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity[J]. Am J cardiol, 2004, 93(2):159.
- [7] Van Bockxmeer, Bennnett T, Cashman K, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms and serum cholesterol in healthy Irish adults: A proposed genetic amarker for coronary artery disease risk[J]. Ir J Med sci, 2000, 169(1):50-54.
- [8] Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Mikhailidis(下转第 737 页)

$\mu - 0.6745\sigma$, 于是总体四分位极差为 $QR_1 = \xi 0.75 - \xi 0.25 = 1.349\sigma$; 若总体四分位极差 QR^1 用子样四分位极差 QR 替代, 则可得到正态分布 $N(\mu, \sigma^2)$ 根方差的估计为 $= QR/1.349$; 利用四分位极差的方法对参数 σ 进行估计的最大优点就是具有稳健性^[4]。目前在质量控制图中, 用于计算标准比值的公式为 $Z = \frac{X_i - \bar{X}}{S}$ 。本研究根据上述公式的思路和基于四分位极差对参数 σ 进行估计具有稳健性的特点, 使用四分位极差和中位数对稳健 Z 分数的计算进行了推导, 稳健 $Z = \frac{X_i - M}{\sigma} = \frac{X_i - M}{QR/1.349} = \frac{X_i - M}{QR} \times 1.349$, 其中 M 为中位数, X_i 为单个检测值, QR 为四分位极差(第 3 个四分位数与第 1 个四分位数之差), 1.349 从标准正态分布上、下四分位数中导出。

本研究利用 Z 分数和稳健 Z 分数绘制质控图, 分别对 4 组数据进行了作图分析发现: 经探索性统计及箱式图确定的, A 组例 3 为离群值, 例 16 为极值; B 组例 3、例 7 离群值, 例 16 为极值; C 组例 4、例 16 为极值; D 组例 4、例 20 为极值。若使用 Z 分数分析时, 以上异常质控数据中只有 C 组例 4 数值为 4.17 被认为“失控”数据, 其余均为“在控”数据; 若使用稳健 Z 分数时, 则认为这些数据均为“失控”数据, 稳健 Z 分数图的离群值检出能力则与箱须图显示的完全相符。而本研究使用箱须图作为参照, 那是因为箱须图的箱子两端分别是上四分位数和下四分位数, 中间横线是中位数, 两端连线分别是除离群值外的最小值和最大值, 另外标记可能的离群值^[5], 它作为一种统计过程控制工具, 箱须图在离群值值检测上对于非正态分布的数据集中趋势相对于平均数更加合理^[6-8]。

Z 分数图作为 Levey-Jennings 室内质控的一种图形, 其建立的理论依据之一就是数据正态性分布特性。然而, ELISA 实验受试剂、操作等因素影响, 质控实际检测中, 检测值不一定很符合正态分布要求, 存在右偏或左偏。因此, 当资料中存在有离群值时, 其标准差的值可能会很大, 所以相对地, Z 分数就会变小, 也就隐含在土 3 个 Z 分数范围以内, 当然就无法检出离群值了。再者, 很少有文献讨论到该方法对样本数的要求, 很容易被使用者误用。国外学者 Shiffler 在 1988 年就已经指出, 对任何一个变量来说, 其数据对应的 Z 分数可能的最大值为 $(n-1)/\sqrt{n}$, 式中 n 为样本数^[9]。按此计算, 当 $n=5$ 时, 所有 Z 分数不可能大于 1.789, 当 $n=10$ 时, 所有 Z 分数都小于 2.846, 也就是说当样本数小于 10 时, 不管离群值有多大, Z 分数图都无法检测出离群值。而四分位极差包括了居于中间位置 50% 的数据, 未考虑到两侧观察值的变异度, 故稳定性相对好^[10-12], 一般和中位数一起描述偏态分布资料。因为稳健 Z 分数图和箱须图的核心指标构成都是四分位极差和中位数, 所以稳健 Z 分数图在非正态分布的质控数据中, 对离群值的检

出能力优于应用标准差和均值等指标构成的 Z 分数图。当然, 稳健 Z 分数图对样本数是否有要求, 也是值得思考的。

需要说明的是: 稳健 Z 分数是当前实验室能力验证对结果进行评价的常用方法, 公式表达为 $Z = (\text{实验室结果}-\text{中位值})/\text{标准化 IQR}$, 标准化 $IQR = IQR / (四分位数间距) \times 0.7413$ ^[13-15], 事实上, 笔者文中的推导出公式与其是一样的, 即本文 $QR/1.349 = QR \times 1/1.349 = QR \times 0.7413 = IQR \times 0.7413$ 。

应用四分位极差和中位数指标构成的稳健 Z 分数图在非正态分布的质控数据中, 对离群值的检出能力优于应用标准差和均值指标构成的 Z 分数图。

参考文献

- [1] 丛玉隆, 冯仁丰, 陈晓东. 临床实验室管理学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004: 140-148.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 全国临床检验操作规程 [M]. 南京: 东南大学出版社, 2006: 84-85.
- [3] 冯仁丰. 临床检验质量管理技术基础 [M]. 2 版. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2007: 238-240.
- [4] 胡宏昌, 占天易. 正态分布根方差的估计及其应用 [J]. 湖北师范学院学报, 2011, 31(1): 6-9.
- [5] 孙振球. 医学统计学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 18-19.
- [6] David C. Hoaglin, Frederick Mosteller, John W. Tukey, 等. 探索性数据分析 [M]. 北京: 中国统计出版社, 1998: 62-101.
- [7] 官生平. SPC 统计过程管制 [M]. 厦门: 厦门大学出版社, 2004: 104-106.
- [8] 谢衷洁. 普通统计学 [M]. 北京: 北京大学出版社, 2004: 55-61.
- [9] Shiffler, R. E. Maximum Z score and outliers [J]. The American Statistician, 1988, 42(1), 79-80.
- [10] 陈平雁. SPSS 13.0 统计软件应用教程 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 309-310.
- [11] 贺石林, 王健, 王净净. 中医科研设计与统计学 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2011: 74-75.
- [12] 马斌荣. 医学统计学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 147-148.
- [13] 王志国. 临床检验质量控制技术 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 308-309.
- [14] 张志清. 实验室 Z 比分数统计的辨析 [J]. 中国医疗器械信息, 2010, 16(1): 39-41.
- [15] 中国合格评定国家认可委员会. 能力验证结果的统计处理和能力评价指南 [S]. CNAS GL02, 2006.

(收稿日期: 2013-09-22)

(上接第 734 页)

- DP, et al. Apolipoprotein E genotype in matched men and women with coronary heart disease [J]. Ann Clin Lab Sci, 2005, 35(4): 391-396.
- [9] 马娟, 张鸿青, 王玮, 等. 载脂蛋白 B、载脂蛋白 E 及血管紧张素原基因多态性与冠心病的关系 [J]. 中国现代医生, 2011, 49(19): 4-6.
- [10] Wang CH, Zhou X. Meta analysis for relationship between ApoE gene polymorphism and coronary heart disease [J]. Zhonghua Yu

Fang Yi Xue Za Zhi, 2003, 37(5): 368-370.

- [11] Song Y, Stampfer MJ, Liu S, et al. Meta-analysis: Apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease [J]. Ann Intern Med, 2004, 141(2): 137-147.
- [12] Banares VG, Peterson G, Aguilar D, et al. Association between the ApoE4 allele and atherosclerosis is age dependent among Argentine [J]. Hum Biol, 2005, 77(2): 247-256.

(收稿日期: 2013-11-08)