

• 论 著 •

# ApoE 基因多态性与慢性心血管疾病及患者血脂水平的相关性研究

梁爱芬,何韶坚<sup>△</sup>,华仙丽,雷亚利,隋洪,余淑贤  
(广东省东莞市东莞康华医院检验科,广东东莞 523000)

**摘要:**目的 分析载脂蛋白 E(ApoE)基因多态性与慢性心血管疾病及患者血脂水平的相关性。方法 采用基因芯片分析系统及生化分析仪,检测 1 414 例慢性心血管疾病患者(实验组)和 374 例健康者(对照组)ApoE 基因多态性及血脂水平。结果 实验组和对照组 ApoE 基因型分布构成比比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),对照组 E2/3 基因型构成比高于实验组。实验组总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平明显高于对照组,对照组高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显高于实验组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。E2/3 基因型实验组患者 HDL-C 水平明显高于 E3/4 基因型患者,而 E3/4 基因型患者 TC、LDL-C 水平明显高于 E2/3 基因型患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。不同 ApoE 基因型在脑梗死、脑出血、高血压、冠心病、2 型糖尿病、脂肪肝等患者中的构成比有所差异,E3/4 基因型在脑梗死、脑出血、高血压、冠心病、2 型糖尿病、脂肪肝患者中所占比例高于 E2/3 基因型,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 ApoE 基因多态性可能是导致个体血脂水平差异的重要原因之一,也是导致慢性心血管疾病发生、发展的危险因素。

**关键词:**载脂蛋白 E; 基因多态性; 慢性心血管疾病; 血脂

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.12.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)12-1601-03

## Correlation between ApoE gene polymorphisms and chronic cardiovascular disease and blood lipid levels of patients

LIANG Aifen, HE Shaonian<sup>△</sup>, HUA Xianli, LEI Yali, SUI Hong, YU Shuxian  
(Clinical Laboratory, Dongguan Kanghua Hospital, Dongguan, Guangdong 523000, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the correlation between apolipoprotein E(ApoE) gene polymorphisms and the incidence rate of chronic cardiovascular disease as well as the blood lipid levels of patients. **Methods** ApoE gene polymorphism and lipid levels were measured by using gene chip analysis system and biochemical analyze in 1 414 cases of chronic cardiovascular disease patients(experimental groups) and 374 cases of healthy subjects(control group). **Results** Compared with control group, E3/4 genotype frequency was increased in experimental group, while E2/E3 genotype frequency decreased( $P<0.05$ ). Compared with control group, the levels of total cholesterol(TC), triglyceride(TG), low density lipoprotein-cholesterol(LDL-C) were obviously increased and the level of HDL-C was decreased in experimental group( $P<0.05$ ). Compared with patients with E2/E3 genotype, the level of HDL-C in patients with E3/E4 genotype was decreased and the levels of TC, LDL-C were increased significantly( $P<0.05$ ). Proportions of different ApoE genotypes in patients with cerebral infarction, cerebral hemorrhage, hypertension, coronary heart disease, type-2 diabete and fatty liver were different. Compared with the E2/E3 genotype, the proportion of the E3/E4 genotype in patients with cerebral infarction, cerebral hemorrhage, hypertension, coronary heart disease, type-2 diabete and fatty liver were increased( $P<0.05$ ). **Conclusion** ApoE gene polymorphism might be important cause of the individual difference of lipid levels and a risk factor for the occurrence and development of chronic cardiovascular diseases.

**Key words:** apolipoprotein E; genetic polymorphism; chronic cardiovascular disease; lipid

慢性心血管疾病又称循环系统疾病,每年死于慢性心血管疾病的患者例数多于因其他疾病死亡的患者例数,致死率可达 50%<sup>[1]</sup>。由遗传因素导致的血脂代谢异常与心血管疾病发病密切相关,其中载脂蛋白 E(ApoE)基因是影响脂质代谢的主要基因之一。本研究通过对慢性心血管疾病患者和健康对照人群的 ApoE 基因多态性及血清血脂水平进行检测,评价 ApoE 基因多态性与慢性心血管疾病的相关性。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 7 月至 2016 年 5 月本院收治的慢性心血管疾病患者 1 414 例作为实验组,平均年龄( $58\pm2$ )岁,其中男 925 例,女 489 例,临床诊断分别为脑梗死 135 例、脑出血 81 例、冠心病 533 例、高血压 552 例、2 型糖尿病 44 例、脂肪肝 69 例,符合全国第四届脑血管病诊断标准及世界卫生组织/国际高血压协会(WHO/ISH)诊断标准。另选取于本院体检健康者 374 例作为对照组,平均年龄为( $46\pm2$ )岁,其中男

295 例,女 79 例。

**1.2 仪器与试剂** 德国西门子公司 ADVIA2400 全自动生化分析仪,珠海黑马医学仪器有限公司 Hema9600 聚合酶链反应(PCR)扩增仪,珠海赛乐奇生物技术有限公司 Sinochips-PGA 基因芯片杂交、洗脱、阅读系统及 ApoE 基因型检测试剂盒。

### 1.3 检测方法

**1.3.1 血脂检测** 所有研究对象禁食至少 12 h,采集晨起空腹不抗凝静脉血 4 mL,分离血清标本进行血脂指标检测。总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)检测采用酶法,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)检测采用磷钨酸镁沉淀法,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)按公式计算,即  $LDL-C=TC-(TG/2.2+HDL-C)$ 。

**1.3.2 ApoE 基因多态性检测** 采集研究对象晨起空腹静脉血 2 mL,乙二胺四乙酸二钾抗凝,采用 ApoE 基因型检测试剂盒、PCR 扩增仪扩增 ApoE 基因,采用 Sinochips-PGA 分析系统进行 ApoE 基因型杂交检测。所有检测步骤及结果判读标

准参照仪器及试剂说明书。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理和统计学分析。计数资料以例数和百分率(构成比)表示,构成比组间比较采用卡方检验。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *Z* 检验。 $P < 0.05$  表示比较差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 ApoE 基因多态性分布特征比较** 两组研究对象均检测 E2/2、E2/3、E2/4、E3/3、E3/4、E4/4 共计 6 种基因型,基因型分布构成比组间比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.87, P < 0.05$ ),其中,对照组 E2/3 基因型构成比高于实验组。见表 1。

| 表 1 对照组和实验组 ApoE 基因型分布比较[n(%)] |            |                           |              |
|--------------------------------|------------|---------------------------|--------------|
| 基因型                            | 对照组        | 实验组                       | 合计           |
| E2/2                           | 5(1.3)     | 18(1.3) <sup>#</sup>      | 23(1.3)      |
| E2/3                           | 57(15.2)   | 164(11.6) <sup>#</sup>    | 221(12.4)    |
| E2/4                           | 6(1.6)     | 30(2.1) <sup>#</sup>      | 36(2.0)      |
| E3/3                           | 267(71.4)  | 966(68.3) <sup>#</sup>    | 1 233(69.0)  |
| E3/4                           | 38(10.2)   | 215(15.2) <sup>#</sup>    | 253(14.1)    |
| E4/4                           | 1(0.3)     | 21(1.5) <sup>#</sup>      | 22(1.2)      |
| 合计                             | 374(100.0) | 1 414(100.0) <sup>#</sup> | 1 788(100.0) |

注:与对照组比较,<sup>#</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.2 ApoE 基因多态性与血脂指标的关联性** 实验组 TC、TG、LDL-C 水平明显高于对照组,而 HDL-C 水平明显低于对

照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。实验组 E2/3、E3/3、E3/4 基因型(E2/2、E2/4、E4/4 基因型因各均小于 50 个样本,故未纳入统计分析)患者 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中 E2/3 基因型患者 HDL-C 水平明显高于 E3/4 基因型患者,而 E3/4 基因型的 TC、LDL-C 水平明显高于 E2/3 型的,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

| 表 2 不同 ApoE 基因型实验组患者血脂水平比较( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L) |                          |                          |                          |                          |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 分组                                                    | TC                       | TG                       | HDL-C                    | LDL-C                    |
| 实验组                                                   | 5.18 ± 0.81 <sup>#</sup> | 1.85 ± 0.76 <sup>#</sup> | 1.26 ± 0.20 <sup>#</sup> | 2.96 ± 0.82 <sup>#</sup> |
| E2/3                                                  | 4.93 ± 0.84 <sup>*</sup> | 1.78 ± 0.37              | 1.31 ± 0.24 <sup>*</sup> | 2.41 ± 0.17 <sup>*</sup> |
| E3/3                                                  | 5.52 ± 0.73              | 1.83 ± 0.42              | 1.24 ± 0.32              | 2.55 ± 0.29              |
| E3/4                                                  | 6.47 ± 0.61              | 1.75 ± 0.45              | 1.09 ± 0.22              | 3.02 ± 0.11              |
| 对照组                                                   | 4.64 ± 0.61              | 1.52 ± 0.69              | 1.39 ± 0.36              | 1.80 ± 0.40              |

注:与对照组比较,<sup>#</sup>  $P < 0.05$ ;与 E3/4 基因型患者比较,<sup>\*</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.3 ApoE 基因多态性与慢性心血管疾病的关联性** 不同疾病患者 ApoE 基因型分布构成比有所差异,脑梗死、脑出血、高血压、冠心病、2 型糖尿病、脂肪肝患者 E3/4 基因型所占比例高于 E2/3 基因型,差异有统计学意义( $\chi^2 = 11.66, P < 0.05$ )。见表 3。

| 表 3 ApoE 基因多态性与慢性心脑血管疾病的相关性比较[n(%)] |                        |                        |                        |                        |                       |                        |             |               |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-------------|---------------|
| ApoE 基因型                            | 脑梗死                    | 脑出血                    | 高血压                    | 冠心病                    | 2 型糖尿病                | 脂肪肝                    | 对照组         | 合计            |
| E2/2                                | 0(0.00)                | 1(1.20)                | 4(0.75)                | 4(0.72)                | 1(2.27)               | 0(0.00)                | 5(1.33)     | 15(0.84)      |
| E2/3                                | 13(9.63)               | 3(3.70)                | 45(8.44)               | 62(11.23)              | 3(6.82)               | 5(7.25)                | 57(15.24)   | 188(10.51)    |
| E2/4                                | 1(0.74)                | 2(2.47)                | 13(2.44)               | 6(1.09)                | 1(2.27)               | 1(1.45)                | 6(1.61)     | 30(1.68)      |
| E3/3                                | 99(73.33)              | 59(72.83)              | 388(72.80)             | 380(68.84)             | 31(70.45)             | 51(73.91)              | 267(71.39)  | 1 275(71.31)  |
| E3/4                                | 21(15.56) <sup>*</sup> | 15(18.60) <sup>*</sup> | 82(15.38) <sup>*</sup> | 99(17.93) <sup>*</sup> | 7(15.91) <sup>*</sup> | 12(17.39) <sup>*</sup> | 38(10.16)   | 274(15.32)    |
| E4/4                                | 1(0.74)                | 1(1.20)                | 1(0.19)                | 1(0.18)                | 1(2.27)               | 0(0.00)                | 1(0.27)     | 6(0.34)       |
| 合计                                  | 135(100.00)            | 81(100.00)             | 533(100.00)            | 552(100.00)            | 44(100.00)            | 69(100.00)             | 374(100.00) | 1 788(100.00) |

注:与 E2/3 基因型构成比比较,<sup>\*</sup>  $P < 0.05$ 。

3 讨 论

ApoE 是血浆中重要的载脂蛋白之一,主要合成于肝脏,具有与脂质和 ApoE 受体(包括 LDLR、VLDLR)结合的功能,参与机体脂质代谢及调节胆固醇平衡。其基因定位于 19 号染色体上,由 E2、E3、E4 等位基因构成,可形成 E2/2、E2/3、E2/4、E3/3、E3/4、E4/4 这 6 种基因型。相关研究显示,ApoE 的 6 种基因型在健康人群中分布不均:E3/3 发生频率最高,超过 50%;含 E3 等位基因的杂合子(E2/3、E3/4)居中;E2/2、E2/4、E4/4 发生频率最低,3 者之和不超过 8%<sup>[2]</sup>。ApoE 基因的多态性与许多慢性心血管疾病相关,例如高脂血症、动脉粥样硬化、冠心病以及脑卒中等<sup>[3-5]</sup>。本研究结果显示,ApoE 基因型分布同上述研究结果基本一致,两组 ApoE 基因型的具体分布差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中实验组的 E3/4 基因型所占比例高于对照组,对照组的 E2/3 基因型所占比例高于实验组,提示 E2、E4 等位基因携带者与慢性心血管疾病的发病密切相关。目前认为,在健康人群中,ApoE 各个基因型的血

浆胆固醇水平高低依次为 E4/4 > E3/4 > E2/4 > E3/3 > E2/3 > E2/2,并且这种 ApoE 基因型影响个体间血浆胆固醇水平的作用不受环境和其他遗传背景的干扰<sup>[6]</sup>。有报道,与 E3 等位基因相比,E4 等位基因能升高血浆中的 TC、LDL-C、载脂蛋白 B-100(ApoB-100) 水平,降低 HDL-C、TG 水平;而 E2 等位基因则作用相反<sup>[7-8]</sup>。Cullen 等<sup>[9]</sup>认为,ApoE 基因型影响血脂的机制可能是 E4 等位基因携带者肠道胆固醇吸收率高,抑制了 LDL-C、ApoB 受体的活性,导致胆固醇水平升高;另一机制是由于 LDL-C 分解代谢较快,导致低密度脂蛋白受体下调,而 E2 等位基因携带者与此相反;此外还可能与 ApoE 的体内分泌及代谢速率有关。本研究结果显示,实验组血脂水平明显高于对照组,其中实验组 E2/3 基因型与 TC、LDL-C 的降低及 HDL-C 的升高相关,E3/4 基因型与 TC、LDL-C 的升高相关,E3/3 基因型的 TC、LDL-C 水平位于两者之间。ApoE 不同基因型在脑梗死、脑出血、高血压、冠心病、2 型糖尿病、脂肪肝等病症中所占比例不(下转第 1605 页)

proBNP 水平显著高于存活患儿;在急性呼吸窘迫症病情评估中无明显差异,可作为严重程度和预后的生化指标;曾天星等<sup>[15]</sup>研究表明 NT-proBNP 与急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的严重程度分级具有明显相关性。本研究对 ALI 进行严重程度分级,结果显示重度肺损伤组 NT-proBNP 水平显著高于中度肺损伤组和轻度肺损伤组,且在患者不同预后结局中亦表现出明显差异,与上述研究结果一致。

综上所述,ALI 患者血清中 NT-proBNP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的水平较对照组明显升高,且与肺损伤严重程度呈正相关,可作为 ALI 病情严重程度及预后评估的指标,但本研究样本量较小,NT-proBNP 可能会受合并患有高血压、冠心病等基础疾病的影响,后期有待扩大样本进一步研究。

参考文献

[1] Mokra D, Kosutova P. Biomarkers in acute lung injury [J]. *Respirat Physiol Neurobiol*, 2015, 209(4): 52-58.

[2] 杨凌婧. 稳定期中重度慢阻肺患者血清 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 与肺功能的相关性研究[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(3): 481-484.

[3] 董润兰, 杨文东. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者临床治疗时心脏功能及炎症细胞因子水平变化[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21(4): 41-42.

[4] 尹祥. 血浆氨基末端 B 型脑钠肽前体动态测定对急性呼吸窘迫综合征患者预后价值[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(2B): 16-17.

[5] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006) [J]. *中华急诊医学杂志*, 2007, 16(4): 20.

[6] Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome[J]. *Am Rev Respirat Dis*, 1988, 138(3): 720-723.

[7] Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute lung injury: a clinical and molecular review[J]. *Arch Path Lab Med*, 2016, 140(4): 345-350.

[8] Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(5): 448-457.

[9] Wang HT, Fang YQ, Bao XC, et al. Expression changes of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 in the rat lung of decompression sickness induced by fast buoyancy ascent escape[J]. *Under Hyper Med J*, 2015, 42(1): 23-31.

[10] 李力. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 PCT、CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  的表达水平及临床意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(3): 40-42.

[11] 杨仁荣, 曹金林, 刘桂宝, 等. 甲泼尼龙对急性肺损伤后血清 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平的影响及临床意义[J]. *东南国防医药*, 2013, 15(4): 338-339.

[12] 江伟航, 王琳, 阮绪广, 等. 内毒素致大鼠急性肺损伤后蛋白酶激活受体-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-6 的表达[J]. *广东医学*, 2016, 37(8): 1143-1146.

[13] Johansson A, Eriksson N, Lindholm D, et al. Genome-wide association and Mendelian randomization study of NT-proBNP in patients with acute coronary syndrome [J]. *Human Molec Genet*, 2016, 25(7): 312-314.

[14] 刘潇, 祝益民, 卢秀兰, 等. 血浆 N 末端脑钠素原对儿童急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征的早期诊断价值[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(24): 1884-1886.

[15] 曾天星, 田婵婵, 陈丽珊, 等. 血浆 NT-proBNP 与急性呼吸窘迫综合征严重程度的相关性分析[J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2016, 9(4): 417-419.

(收稿日期: 2017-02-02 修回日期: 2017-04-08)

(上接第 1602 页)

同,其中 E3/4 基因型的脑梗死、脑出血、高血压、冠心病、2 型糖尿病、脂肪肝患者所占比例均高于 E2/3 基因型,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。

综上所述,E2、E4 等位基因携带者通过调节血浆胆固醇及脂蛋白水平来影响慢性心血管疾病的发生、发展,其中 E2 等位基因对慢性心血管疾病有防护作用,而 E4 等位基因则是危险因素。

参考文献

[1] 黄刚, 袁刚, 汪道文. 载脂蛋白及其基因多态性与冠心病的关系[J]. *临床内科杂志*, 2008, 25(2): 143-144.

[2] Siest G, Pillot T, Regisbailly A, et al. Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine[J]. *Clin Chem*, 1995, 41(8): 1068-1086.

[3] 王永卿, 吴婵娟, 姚敏, 等. 黎族心脑血管疾病患者 apoE 基因多态性分析[J]. *检验医学*, 2012, 27(4): 308-310.

[4] Stengard JH, Zerba KE, Pekkanen J, et al. Apolipoprotein E polymorphism predicts death from coronary heart disease in a longitudinal study of elderly Finnish men[J]. *Circulation*, 1995, 91(2): 265-269.

[5] 杨胜利, 何秉贤, 何作云, 等. 新疆维汉两民族冠心病患者载脂蛋白 E 基因的多态性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, 11(5): 429-434.

[6] 肖志杰, 赵水平, 聂赛, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性对血脂的影响[J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(7): 533-536.

[7] Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Modulation of plasma triglyceride levels by ApoE phenotype: a meta-analysis[J]. *J Lipid Res*, 1992, 33(4): 447-454.

[8] Dallongeville J, Tiret L, Visvikis S, et al. Effect of ApoE phenotype on plasma postprandial triglyceride levels in young male adults with and without a familial history of myocardial infarction: the EARS II study. *European Atherosclerosis Research Study* [J]. *Atherosclerosis*, 1999, 145(2): 381-388.

[9] Cullen P, Cignarella A, Brennhansen B, et al. Phenotype-dependent differences in apolipoprotein E metabolism and in cholesterol homeostasis in human monocyte-derived macrophages[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(8): 1670-1677.

(收稿日期: 2017-02-12 修回日期: 2017-04-17)