

• 论 著 •

体检人群载脂蛋白 E 基因型与血清小而密低密度脂蛋白胆固醇的关系*

李秀锋, 高 征, 刘艳慧, 徐 旭, 梁国威[△]

航天中心医院检验科, 北京 100049

摘要:目的 探讨载脂蛋白 E(ApoE) $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 等位基因与血清小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C) 的关系。方法 纳入 2018 年 12 月至 2019 年 12 月航天中心医院体检人群 1 446 例(男 830 例, 女 616 例), 收集上述人群基础资料及临床检测指标。ApoE 基因型采用荧光定量 PCR 进行检测, 血清 sdLDL-C 水平采用过氧化物酶法进行检测。结果 1 446 例研究对象中共检出 6 种 ApoE 等位基因型, 其中 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 为 987 例, $\epsilon 2/\epsilon 3$ 和 $\epsilon 2/\epsilon 2$ 为 189 例和 16 例, $\epsilon 3/\epsilon 4$ 和 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 为 209 例和 18 例, 而 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 为 27 例。与 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 型比较, $\epsilon 2/\epsilon 2$ 型和 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 型的 sdLDL-C 水平显著降低($P < 0.001$), $\epsilon 4/\epsilon 4$ 型和 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 型的 sdLDL-C 水平升高($P < 0.05$), $\epsilon 2/\epsilon 4$ 型 sdLDL-C 水平低于 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 型($P < 0.05$)。多元线性回归分析显示, 控制各种与血清 sdLDL-C 水平相关的指标后, $\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 基因型血清 sdLDL-C 水平降低, $\epsilon 4/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 基因型血清 sdLDL-C 水平升高($P < 0.05$)。结论 ApoE 基因型是血清 sdLDL-C 水平变化的独立影响因素, $\epsilon 2/\epsilon 2$ 和 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 基因型可降低血清 sdLDL-C 水平, 而 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 和 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 基因型则会升高血清 sdLDL-C 水平; $\epsilon 2$ 与 $\epsilon 4$ 共同杂合变异型则表现为血清 sdLDL-C 水平降低。

关键词: 载脂蛋白 E; 基因型; 小而密低密度脂蛋白胆固醇

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.22.014

中图分类号: R446.11+2

文章编号: 1673-4130(2021)22-2754-05

文献标志码: A

Association between apolipoprotein E genotype and serum small and dense low-density lipoprotein cholesterol in the natural population*

LI Xiufeng, GAO Zheng, LIU Yanhui, XU Xu, LIANG Guowei[△]

Department of Clinical Laboratory, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

Abstract: **Objective** To investigate the association between apolipoprotein E (ApoE) $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ alleles and serum small and dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C). **Methods** A total of 1 446 cases (830 males and 616 females) from the physical examination population of the Aerospace Center Hospital from December 2018 to December 2019 were enrolled, and basic data and clinical test indicators of the above population were collected. ApoE genotype was detected by fluorescence quantitative PCR, and serum sdLDL-C level was detected by peroxidase method. **Results** A total of 6 ApoE alleles were detected in 1 446 subjects, of which $\epsilon 3/\epsilon 3$ were 987 cases, $\epsilon 2/\epsilon 3$ and $\epsilon 2/\epsilon 2$ were 189 cases and 16 cases, and $\epsilon 3/\epsilon 4$ and $\epsilon 4/\epsilon 4$ were 209 cases and 18 cases, and $\epsilon 2/\epsilon 4$ was 27 cases. Compared with the $\epsilon 3/\epsilon 3$ group, the sdLDL-C levels of $\epsilon 2/\epsilon 2$ and $\epsilon 2/\epsilon 3$ were significantly decreased ($P < 0.001$), the sdLDL-C levels of $\epsilon 4/\epsilon 4$ and $\epsilon 3/\epsilon 4$ were significantly increased ($P < 0.05$), while the sdLDL-C levels of the $\epsilon 2/\epsilon 4$ group was significantly lower than the $\epsilon 3/\epsilon 3$ group ($P < 0.05$). Using multiple linear regression analysis to control various indicators related to serum sdLDL-C levels, the serum sdLDL-C levels of $\epsilon 2/\epsilon 2$ and $\epsilon 2/\epsilon 3$ genotypes were decreased, and the serum sdLDL-C levels of $\epsilon 4/\epsilon 4$ and $\epsilon 3/\epsilon 4$ genotypes were increased ($P < 0.05$). **Conclusion** ApoE genotype is an independent influencing factor of serum sdLDL-C level. $\epsilon 2/\epsilon 2$ and $\epsilon 2/\epsilon 3$ genotypes can significantly reduce serum sdLDL-C level, while $\epsilon 3/\epsilon 4$ and $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotypes can significantly increase serum sdLDL-C level; the heterozygous mutation of $\epsilon 2$ and $\epsilon 4$ showed a significant decrease in serum sdLDL-C levels.

Key words: apolipoprotein E; genotype; small and dense low-density lipoprotein cholesterol

* 基金项目: 航天中心医院科研基金项目(YN201914)。

作者简介: 李秀锋, 女, 主治医师, 主要从事临床检验诊断学相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: lgw721@163.com。

本文引用格式: 李秀锋, 高征, 刘艳慧, 等. 体检人群载脂蛋白 E 基因型与血清小而密低密度脂蛋白胆固醇的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(22): 2754-2757.

载脂蛋白 E(ApoE)是主要的胆固醇载体,作为低密度脂蛋白(LDL)受体的配体,参与脂质代谢中受体介导的乳糜微粒(CM)和极低密度脂蛋白(VLDL)残粒的清除和胆固醇的逆向转运,在维持外周组织和大脑的脂质稳态方面起重要作用^[1-2]。ApoE 基因常见的 2 个单核苷酸多态性(rs429358 和 rs7412)产生 3 个不同的等位基因($\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$)和 6 个 ApoE 基因型($\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 和 $\epsilon 4/\epsilon 4$)^[3]。有研究显示, $\epsilon 2$ 纯合子与 III 型高脂蛋白血症相关^[4],而 $\epsilon 4$ 等位基因则与高胆固醇血症、动脉粥样硬化和阿尔茨海默病发病风险增加有关^[5-6]。血清小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)已成为动脉粥样硬化新的独立危险因素^[7-8]。但影响 sdLDL-C 生成的确切机制目前并不完全清楚。由于 LDL 是由 VLDL 转化而来,而 ApoE 在 VLDL 清除方面起重要作用,ApoE 基因变异是否与血清 sdLDL-C 水平变化具有显著相关性,目前相关文献鲜见报道。本研究在大样本体检人群中探讨了 ApoE 基因型与血清 sdLDL-C 的相关性,以期明确 ApoE 基因是否是血清 sdLDL-C 水平变化的遗传影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2018 年 12 月至 2019 年 12 月于航天中心医院行体检的人群 1 446 例,平均年龄(47 ± 11)岁,男 830 例,女 616 例。根据调查问卷和实验室检测指标,排除妊娠和伴有急、慢性感染性疾病、血液系统及恶性肿瘤等疾病的患者。本研究通过航天中心医院医学伦理委员会审查(项目批号:201900301-YN-14),研究对象均签署知情同意书。收集研究对象年龄、性别、身高、体质量等基础资料,计算体质量指数(BMI)。

1.2 方法 抽取研究对象清晨空腹静脉血,以 3 000 r/min 离心 5 min 后取血清 2 mL,使用日本奥林巴斯 AU2700 全自动生化分析仪及配套试剂,用于肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)]、肾功能[尿素(UREA)、尿酸(UA)、肌酐(CREA)]、血脂四项[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)]、sdLDL-C 及空腹血糖的检测,4 h 内检测完毕。ED-TA 抗凝外周全血 2 mL 用于基因组 DNA 提取,提取后的基因组 DNA $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存备用。

1.2.1 ApoE 基因型检测 使用天根生化科技(北京)有限公司的血液、细胞、组织基因组 DNA 提取试剂盒进行全血 DNA 提取。所提取的 DNA 用紫外分光光度计测定水平及纯度,要求 DNA 的吸光度(A_{260}/A_{280}) 在 1.8~2.0 nm。使用武汉友芝友医疗科技股份有限公司的人类 ApoE 基因检测试剂盒(PCR-荧光探针法),在美国 ABI 7500 实时荧光定量

PCR 仪上进行检测。该试剂盒检测 ApoE2 526C>T、ApoE4 388T>C 两个位点的多态性。试剂盒最低检出限可达到 1 ng 标本中能准确检测出对应基因型。重复检测对应基因型 10 次,应检出对应基因型,且检测结果 Ct 值变异系数(CV) $\leq 5\%$ 。实验结果由 2 名工作人员核对判读,若 2 名工作人员对某标本判读结果不一致,则复查该标本。

1.2.2 血清 sdLDL-C 水平检测 采用过氧化物酶法,在日本奥林巴斯 AU 2700 全自动生化分析仪上进行定量检测。配套试剂及校准品由北京九强生物技术有限公司提供。分析灵敏度:标本水平为 2.59 mmol/L(100.0 mg/dL)时,其 A 值变化在 0.0 500~0.2 500。对高、低不同水平血清标本重复测定标本 10 次,CV $\leq 10\%$ 。仪器定期校准,质控测定值在标示值范围内。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验,其中不符合正态分布的计量资料取自然对数后进行组间比较。采用多元线性回归分析 ApoE 基因型对血清 sdLDL-C 的影响。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ApoE 基因型和等位基因分布频率 1 446 例研究对象中共检出 6 种 ApoE 等位基因型, $\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 基因型所占比例分别为 1.11%(16/1 446)、13.07%(189/1 446)、68.26%(987/1 446)、1.87%(27/1 446)、14.45%(209/1 446)、1.24%(18/1 446)。其中 $\epsilon 3$ 等位基因占比最大,占 82.02%(2 372/2 892), $\epsilon 2$ 等位基因、 $\epsilon 4$ 等位基因占比分别为 8.58%(248/2 892)、9.41%(272/2 892)。 $\epsilon 2$ 位点和 $\epsilon 4$ 位点等位基因分布符合 Hardy-Weinberg 平衡($\chi^2 = 2.584, P = 0.108$ 和 $\chi^2 = 3.240, P = 0.072$),显示标本来自一个稳定的群体,具有群体代表性。

2.2 ApoE 基因型间血清 sdLDL-C 水平及临床指标比较 从 $\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 至 $\epsilon 4/\epsilon 4$,各基因型之间的血清 sdLDL-C、TC 和 LDL-C 水平比较,差异均有统计学意义,且呈升高趋势($P < 0.001$),其余各项指标的差异均无统计学意义($P > 0.05$);单纯 $\epsilon 2$ 位点突变与 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 基因型比较, $\epsilon 2/\epsilon 2$ 型和 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 型的血清 sdLDL-C、TC 和 LDL-C 水平降低($P < 0.001$);单纯 $\epsilon 4$ 位点突变与 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 基因型比较, $\epsilon 4/\epsilon 4$ 型与 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 型的血清 sdLDL-C、TC 和 LDL-C 水平升高($P < 0.05$), $\epsilon 3/\epsilon 4$ 型的血清 TC 和 LDL-C 水平与 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 型比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);对于 $\epsilon 2$ 位点和 $\epsilon 4$ 位点共同杂合变异型 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 型,其血清

sdLDL-C、TC 和 LDL-C 水平低于 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 型 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 血清 sdLDL-C 水平及临床指标在不同 ApoE 基因型间的比较 [$n(\%) / \bar{x} \pm s / M(P_{25}, P_{75})$]

项目	$\epsilon 2/\epsilon 2$ ($n=16$)	$\epsilon 2/\epsilon 3$ ($n=189$)	$\epsilon 2/\epsilon 4$ ($n=27$)	$\epsilon 3/\epsilon 3$ ($n=987$)	$\epsilon 3/\epsilon 4$ ($n=209$)	$\epsilon 4/\epsilon 4$ ($n=18$)	$F/\chi^2/Z$	P
男性	12(75.0)	106(56.1)	14(51.9)	573(58.1)	116(55.5)	9(50.0)	0.676	0.642
年龄(岁)	44.38±14.13	48.79±11.13	46.78±9.50	47.37±10.98	47.01±11.35	46.56±9.08	0.927	0.462
BMI(kg/m ²)	24.48±3.50	24.28±3.56	23.38±2.35	24.23±3.42	24.24±3.65	23.50±2.46	0.449	0.814
sdLDL-C(mmol/L)	0.37(0.29,0.56)	0.73(0.46,1.00)	0.71(0.54,1.15)	0.91(0.67,1.26)	1.00(0.76,1.30)	1.00(0.85,1.49)	88.993	<0.001
TG(mmol/L)	1.62(1.11,2.07)	1.28(0.87,2.00)	1.60(0.74,1.87)	1.26(0.88,1.82)	1.27(0.91,2.18)	1.28(1.00,1.55)	1.389	0.226
TC(mmol/L)	4.20±0.98**	4.67±0.88**	4.63±1.01*	5.05±0.89	5.16±0.98	5.51±1.06*	11.248	<0.001
HDL-C(mmol/L)	0.87±0.25	0.94±0.22	0.90±0.17	0.93±0.21	0.91±0.23	0.95±0.16	0.704	0.621
LDL-C(mmol/L)	1.57±0.61**	2.31±0.66**	2.36±0.71*	2.76±0.68	2.82±0.71	3.17±0.78*	26.841	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	5.17±0.61	5.60±1.18	5.45±1.17	5.63±1.44	5.52±1.28	5.43±1.05	0.688	0.632
UREA(mmol/L)	4.80±1.14	4.95±1.28	4.76±1.25	4.79±1.20	4.72±1.16	4.13±1.02	1.537	0.175
UA(μ mol/L)	374.41±122.72	342.38±85.73	335.58±79.16	350.07±83.54	348.27±87.88	320.17±61.59	0.941	0.453
CREA(μ mol/L)	76.30±14.66	74.80±15.29	73.74±14.52	75.77±14.86	75.61±14.04	72.97±17.23	0.300	0.913
ALT(IU/L)	19.2(11.3,26.0)	20.4(14.7,31.7)	18.4(13.3,25.4)	20.2(14.9,28.7)	20.3(13.5,27.6)	20.1(14.4,37.4)	0.558	0.733
AST(IU/L)	19.1(16.3,23.2)	20.5(18.3,23.1)	22.5(19.0,25.6)	21.0(17.8,24.8)	19.7(17.0,24.6)	21.1(17.2,24.8)	4.323	0.504
GGT(IU/L)	23.0(17.0,24.9)	20.0(14.0,32.6)	19.0(13.3,25.0)	20.0(14.8,30.0)	19.4(14.1,27.0)	24.0(13.3,43.0)	0.658	0.655
ALP(IU/L)	63.92±16.05	65.98±17.25	60.26±13.49	67.45±19.04	64.81±17.53	64.95±16.87	1.132	0.342

注:与 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.001$ 。

2.3 ApoE 基因型对血清 sdLDL-C 水平的影响 根据 ApoE 基因型与血清 sdLDL-C 水平的对应关系,将 ApoE 基因 $\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 型依次赋值 1、2、3、4、5、6 的梯度性增加作为自变量,采用多元线性回归分析,模型 1、模型 2、模型 3、模型 4 和模型 5 依次分别为无任何变量控制;控制年龄和性别;控制年龄、性别、BMI、空腹血糖;控制年龄、性别、BMI、空腹血糖、TC、TG、HDL-C、LDL-C;控制年龄、性别、BMI、空腹血糖、TC、TG、HDL-C、LDL-C、UREA、UA、CREA、ALT、AST、GGT、ALP。分析显示 ApoE 基因型对血清 sdLDL-C 水平的影响均有统计学意义 ($P < 0.001$),见表 2。

进一步针对 $\epsilon 2$ 位点,将 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 2$ 型依次赋值 1、2、3,进行多元线性回归分析,模型 1、模型 2、模型 3、模型 4 和模型 5 依次分别为无任何变量控制;控制年龄和性别;控制年龄、性别、BMI、空腹血糖;控制年龄、性别、BMI、空腹血糖、TC、TG、HDL-C、LDL-C;控制年龄、性别、BMI、空腹血糖、TC、TG、HDL-C、LDL-C、UREA、UA、CREA、ALT、AST、GGT、ALP。结果显示, ApoE 的 $\epsilon 2$ 位点对血清 sdLDL-C 水平的影响有统计学意义 ($P < 0.001$),单纯 $\epsilon 2$ 位点($\epsilon 2/\epsilon 2$ 和 $\epsilon 2/\epsilon 3$)突变的人群血清 sdLDL-C 水平降低,见表 3。

进一步针对 $\epsilon 4$ 位点,将 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 型依

次赋值 1、2、3,进行多元线性回归分析,模型 1、模型 2、模型 3、模型 4 和模型 5 依次分别为无任何变量控制;控制年龄和性别;控制年龄、性别、BMI、空腹血糖;控制年龄、性别、BMI、空腹血糖、TC、TG、HDL-C、LDL-C;控制年龄、性别、BMI、空腹血糖、TC、TG、HDL-C、LDL-C、UREA、UA、CREA、ALT、AST、GGT、ALP。结果显示, ApoE 的 $\epsilon 4$ 位点对血清 sdLDL-C 水平的影响有统计学意义 ($P < 0.05$),单纯 $\epsilon 4$ 位点($\epsilon 4/\epsilon 4$ 与 $\epsilon 3/\epsilon 4$)突变的人群血清 sdLDL-C 水平升高,见表 4。

表 2 ApoE 基因型对血清 sdLDL-C 水平的影响

项目	R^2	β	95%CI	P
模型 1	0.073	0.270	0.110~0.160	<0.001
模型 2	0.128	0.275	0.114~0.162	<0.001
模型 3	0.214	0.268	0.112~0.160	<0.001
模型 4	0.681	0.118	0.044~0.076	<0.001
模型 5	0.763	0.094	0.029~0.061	<0.001

表 3 ApoE 的 $\epsilon 2$ 位点对血清 sdLDL-C 水平的影响

项目	R^2	β	95%CI	P
模型 1	0.070	-0.266	-0.350~-0.230	<0.001
模型 2	0.137	-0.269	-0.352~-0.236	<0.001
模型 3	0.219	-0.259	-0.342~-0.228	<0.001
模型 4	0.730	-0.104	-0.152~-0.078	<0.001
模型 5	0.789	-0.099	-0.173~-0.065	<0.001

表 4 ApoE 的 $\epsilon 4$ 位点对血清 sdLDL-C 水平的影响

项目	R^2	β	95%CI	P
模型 1	0.009	0.097	0.040~0.149	0.001
模型 2	0.080	0.105	0.050~0.155	<0.001
模型 3	0.179	0.109	0.056~0.161	<0.001
模型 4	0.651	0.042	0.007~0.077	0.018
模型 5	0.734	0.042	0.006~0.075	0.023

3 讨 论

本研究结果显示,在体检人群 ApoE 的 6 种基因型中,与 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 型比较, $\epsilon 2/\epsilon 2$ 型和 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 型的 sdLDL-C 水平降低, $\epsilon 4/\epsilon 4$ 型和 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 型的 sdLDL-C 水平升高, $\epsilon 2$ 与 $\epsilon 4$ 共同杂合变异型 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 型的 sdLDL-C 水平低于 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 型。多元线性回归分析显示,控制各种与血清 sdLDL-C 水平相关的指标后, ApoE 的 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 4$ 位点对血清 sdLDL-C 水平的影响有统计学意义($P<0.05$), $\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 型血清 sdLDL-C 水平降低, $\epsilon 4/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 型血清 sdLDL-C 水平升高。

ApoE 是人体血液中最主要的载脂蛋白成分之一,存在于 CM、VLDL、中间密度脂蛋白(IDL)和高密度脂蛋白(HDL)中^[9-10]。受体代谢途径是脂蛋白代谢最主要的途径,由 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ 编码的 3 种 ApoE 异构体具有不同的受体结合活性,必然影响脂代谢速度,导致机体血脂水平的差异^[10-11]。王克勤^[12]研究认为, ApoE2 与 LDL 受体的结合活性只有 ApoE3 的 1%~2%,使 CM 和 VLDL 及其残粒不能被肝脏摄取,血浆 VLDL 水平上升;同时由于 VLDL 转变为 LDL 减少,导致肝细胞 LDL 受体表达上调,细胞摄取 LDL 增加,使血浆中 LDL-C 水平进一步降低。相反地, ApoE4 与 LDL 受体亲和力高,使 CM 和 VLDL 残粒代谢加速,肝细胞内游离胆固醇增加,肝细胞表面 LDL 受体下调,体内 LDL 分解代谢减少,最终使 LDL-C 水平升高。本研究结果显示,单纯 $\epsilon 2$ 位点($\epsilon 2/\epsilon 2$ 和 $\epsilon 2/\epsilon 3$)突变的人群血清 sdLDL-C、TC 和 LDL-C 水平均降低;单纯 $\epsilon 4$ 位点($\epsilon 4/\epsilon 4$ 与 $\epsilon 3/\epsilon 4$)突变的人群血清 sdLDL-C 水平升高, $\epsilon 4/\epsilon 4$ 型血清 TC 和 LDL-C 水平也升高; $\epsilon 2$ 位点和 $\epsilon 4$ 位点共同杂合变异型 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 型血清 sdLDL-C、TC 和 LDL-C 水平低于 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 型,与上述研究的生理生化过程一致,并且 $\epsilon 2$ 与 LDL 受体结合活性降低的作用大于 $\epsilon 4$ 与 LDL 受体结合活性升高的作用,从而引起 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 型血清 sdLDL-C、TC 和 LDL-C 水平的降低。

血清 sdLDL-C 是 LDL-C 的亚型之一,影响 sdLDL-C 生成的确切机制目前并不完全清楚。LDL-C 颗粒的形成涉及 VLDL 生成、VLDL-IDL-LDL 级联中的脂肪分解、各种脂蛋白(CM、VLDL、LDL 和 HDL)间的脂质交换和载脂蛋白交换,以及脂代谢相关酶等多个环节^[13]。而 ApoE 在 VLDL 清除方

面起重要作用,但 ApoE 基因变异是否与血清 sdLDL-C 水平变化具有显著相关性,目前相关文献鲜见报道。NIU 等^[14]研究发现, ApoE2 人群血清 sdLDL-C 水平降低,与本研究结果一致,但未进行 ApoE 基因型与血清 sdLDL-C 水平的独立相关性分析。SING 等^[15]研究认为,多达 16% 的 LDL-C 遗传变异可能与 ApoE 基因位点的等位基因差异有关。本研究经过多元线性回归分析发现,控制各种与血清 sdLDL-C 水平相关的指标后, ApoE 的 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 4$ 位点对血清 sdLDL-C 水平的影响有统计学意义($P<0.05$), $\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 型血清 sdLDL-C 水平降低, $\epsilon 4/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 型血清 sdLDL-C 水平升高,说明 ApoE 基因是血清 sdLDL-C 水平变化的遗传影响因素之一。

综上所述, ApoE 基因多态性与血脂代谢密切相关,是血清 sdLDL-C 水平变化的独立遗传影响因素。 $\epsilon 2$ 等位基因可降低血清 sdLDL-C 水平,而 $\epsilon 4$ 等位基因则可升高血清 sdLDL-C 水平。本研究的局限性是研究对象属于自然人群,后续会进一步研究疾病人群中 ApoE 基因型分布特征及其与血清 sdLDL-C 的相关性。

参考文献

- [1] CANOSA A, PAGANI M, BRUNETTI M, et al. Correlation between apolipoprotein E genotype and brain metabolism in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Eur J Neurol, 2019, 26(2): 306-312.
- [2] GREENOW K, PEARCE N J, RAMJI D P. The key role of apolipoprotein E in atherosclerosis[J]. J Molec Med, 2005, 83(5): 329-342.
- [3] YAMAZAKI Y, ZHAO N, CAULFIELD T R, et al. Apolipoprotein E and alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(9): 501-518.
- [4] CIVEIRA F, POCOVÍ M, CENARRO A, et al. ApoE variants in patients with type III hyperlipoproteinemia[J]. Atherosclerosis, 1996, 127(2): 273-282.
- [5] ZHU H, XUE H, WANG H, et al. The association of apolipoprotein E (ApoE) gene polymorphisms with atherosclerosis susceptibility: a meta-analysis[J]. Minerva Cardioangiol, 2016, 64(1): 47-54.
- [6] TRAN T T T, CORSINI S, KELLINGRAY L, et al. ApoE genotype influences the gut microbiome structure and function in humans and mice: relevance for Alzheimer's disease pathophysiology[J]. FASEB J, 2019, 33(7): 8221-8231.
- [7] KOBAYASHI S, YOKOTA Y, HIRANO T, et al. Small LDL-cholesterol is superior to LDL-cholesterol for determining severe coronary atherosclerosis[J]. J Atheroscler Thromb, 2008, 15(5): 250-260.
- [8] 李秀峰, 徐旭, 梁国威, 等. 血清小而密低密度脂蛋白胆固醇与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(48): 3802-3805. (下转第 2761 页)

本研究通过建立简便实用、便于推广的方法测定接触 EO 医务人员尿液中 HEMA 水平,初步获得 12 名接触 EO 医务人员尿液中的 HEMA 水平,为准确评估研究群体 EO 真实内暴露水平提供了可靠的技术方案,暴露水平的准确评估能为卫生健康管理部门的决策提供参考,也为我国医疗机构建设相关防护设施,配备相关防护用品,更好地保护接触 EO 医护群体健康提供准确数据支撑。

综上所述,通过优化前处理方式、色谱条件、质谱参数及定量方式,本研究所使用方法的线性范围、检出限、回收率与精密度等主要性能指标均满足《职业卫生标准制定指南第 5 部分:生物材料中化学物质测定方法》的要求,适用于接触 EO 医务人员尿液中 HEMA 水平的测定,所需仪器设备均较常见,便于推广。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会. 医疗器械生物学评价第 7 部分:环氧乙烷灭菌残留量;GB/T 16886. 7-2015[S]. 北京:中国标准出版社,2017:1.
- [2] YAHATA K, FUJISHIRO K, HORI H, et al. An investigation of symptoms in ethylene oxide sterilization workers in hospitals[J]. J Occup Health, 2001, 43(4): 180-184.
- [3] 马臻,左昕,孙冉,等. 1 例职业性急性环氧乙烷中毒鉴定案例思考[J]. 中国工业医学杂志,2017,30(1):79-80.
- [4] 王瀛,曹景鑫,蒋轶文. 职业性急性环氧乙烷中毒事故及典型病例分析[J]. 职业卫生与应急救援,2019,37(1):78-80.
- [5] 薄亚莉,王卉. 环氧乙烷健康危害研究现状[J]. 职业与健康,2019,35(15):2157-2160.
- [6] 刘晓晓,潘引君,叶开友,等. 上海市某区近 5 年急性职业中毒事故深度分析[J]. 职业卫生与应急救援,2020,38(2):187-190.
- [7] 赵晓鹏,骆彬,李增宁. 环氧乙烷中毒后神经精神障碍合并体重进行性增加 1 例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2020,38(9):703-704.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 工作场所空气有毒物质测定:环氧化合物;GBZ/T 160. 58-2004[S]. 北京:人民卫生出版社,2004:5.
- [9] SCHETTGEN T, MUSIOL A, KRAUS T. Simultaneous determination of mercapturic acids derived from ethylene oxide (HEMA), propylene oxide (2-HPMA), acrolein (3-HPMA), acrylamide (AAMA) and N, N-dimethylformamide (AMCC) in human urine using liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2008, 22(17):2629-2638.
- [10] DING Y S, BLOUNT B C, VALENTIN-BLASINI L, et al. Simultaneous determination of six mercapturic acid metabolites of volatile organic compounds in human urine [J]. Chem Res Toxicol, 2009, 22(6):1018-1025.
- [11] ALWIS K U, BLOUNT B C, BRITT A S, et al. Simultaneous analysis of 28 urinary VOC metabolites using ultra high performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry (UP-LC-ESI/MSMS) [J]. Anal Chim Acta, 2012, 750: 152-160.
- [12] 中华人民共和国卫生部. 职业卫生标准制定指南第 5 部分:生物材料中化学物质测定方法;GBZ/T 210. 5-2008 [S]. 北京:人民卫生出版社,2008:7.
- [13] 中华人民共和国国家卫生健康委. 工作场所有害因素职业接触限值第 1 部分:化学有害因素;GBZ 2. 1-2019[S]. 北京:人民卫生出版社,2019:8.
- [14] CARMELLA S G, CHEN M L, HAN S M, et al. Effects of smoking cessation on eight urinary tobacco carcinogen and toxicant biomarkers[J]. Chem Res Toxicol, 2009, 22(4):734-741.

(收稿日期:2021-02-12 修回日期:2021-07-17)

(上接第 2757 页)

- [9] ZHAO N, LIU C C, QIAO W, et al. Apolipoprotein E, receptors, and modulation of Alzheimer's disease[J]. Biol Psychiatry, 2018, 83(4):347-357.
- [10] MAHLEY R W. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders[J]. J Mol Med (Berl), 2016, 94(7):739-746.
- [11] MARAIS A D. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease[J]. Pathology, 2019, 51(2):165-176.
- [12] 王克勤. 脂蛋白与动脉粥样硬化(第 1 版)[M]. 北京:人民卫生出版社,1995:137-169.
- [13] 梁国威,李秀峰,徐旭,等. 血清小而密低密度脂蛋白胆固醇与脂肪肝相关性分析[J]. 医学研究杂志,2018,47(12):166-168.
- [14] NIU Z, ZHANG P, LI D, et al. Association of apolipoprotein E polymorphisms with white matter lesions and brain atrophy[J]. Psychiatry Investig, 2020, 17(2):96-105.
- [15] SING C F, DAVIGNON J. Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation[J]. Am J Hum Genet, 1985, 37(2):268-285.

(收稿日期:2021-03-12 修回日期:2021-08-27)