

• 论 著 •

载脂蛋白 E 基因多态性分布与心脑血管疾病发生风险的相关性^{*}

黄珊¹, 吴海科^{2△}, 黄强², 朱强², 练梦结², 龚利芬¹, 张学颖¹, 江晨¹

1. 广州中医药大学第八临床医学院, 广东广州 510006; 2. 广州中医药大学
附属佛山中医院脑病科, 广东佛山 528000

摘要:目的 分析载脂蛋白 E(ApoE)基因多态性分布与心脑血管疾病发生风险的相关性。方法 选取佛山市中医院心、脑病科门诊及住院部的患者 3 561 例,采用回顾性方法研究 ApoE 等位基因在不同年龄段以及不同性别的分布情况,并筛选出其中 1 999 例患者作为病例组,将其分为高血压、糖尿病、脑梗死 3 组,与对照组的 433 例体检健康人进行 ApoE 等位基因频率分布的比较。结果 在心脑血管疾病人群中,ApoE 基因多态性分布占比最高的是 E3 等位基因及 E3/E3 基因型,而且在各年龄段($P=0.721$)及不同性别($P=0.369$)间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);在 ApoE 基因型分布中,E2/E3 基因型在对照组的分布频率高于病例组,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组与高血压组、糖尿病组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,ApoE 等位基因的分布在病例组中差异有统计学意义($P<0.01$),在高血压及脑梗死组中的分布差异也有统计学意义($P<0.05$),但在糖尿病组中的分布差异无统计学意义($P>0.05$);病例组的组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 ApoE 基因多态性分布与心脑血管疾病的发生风险有关。

关键词:载脂蛋白 E; 多态性; 心脑血管疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.14.012

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2023)14-1723-04

文献标志码:A

Correlation between apolipoprotein E gene polymorphism and cardiovascular and cerebrovascular diseases^{*}

HUANG Shan¹, WU Haike^{2△}, HUANG Qiang², ZHU Qiang²,
LIAN Mengjie², GONG Lifan¹, ZHANG Xueying¹, JIANG Chen¹

1. The Eighth Clinical Medical College Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510006, China; 2. Department of Brain Disease, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan, Guangdong 528000, China

Abstract: **Objective** To analyze the correlation between the distribution of apolipoprotein E (ApoE) gene polymorphism and the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases. **Methods** A retrospective study was conducted on the distribution of ApoE gene in different age groups and genders in 3 561 patients from outpatients and inpatients of cardioencephalopathy Department of our hospital. 1 999 patients were selected as patient group and divided into three groups: hypertension, diabetes and cerebral infarction. The frequency distribution of ApoE gene was compared with 433 healthy people in the control group. **Results** In the population with cardiovascular and cerebrovascular diseases, the highest percentage of the distribution frequency of ApoE gene polymorphisms was in the E3 gene subtype and E3/E3 genotype, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$) when comparing between age groups ($P=0.721$) and different genders ($P=0.369$); in the distribution of the ApoE genotypes, the frequency of the distribution of E2/E3 type in the control group was higher than that in the patient group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). The differences between the control group and the hypertension, diabetes mellitus groups were not statistically significant ($P>0.05$); compared with the control group, the differences in the distribution of ApoE genotype subtypes were statistically significant in the patient group ($P<0.01$), and the differences in the distribution of the hypertension and cerebral infarction groups were also statistically significant ($P<0.05$), but the differ-

^{*} 基金项目:广东省科技计划项目(2017A020213015);佛山市科技创新项目(2020001005772);佛山市卫生健康局科研项目(20220433)。

作者简介:黄珊,女,在读硕士研究生,主要从事神经内科疾病的相关研究。△ 通信作者,E-mail:910276270@qq.com。

ences in the distribution of the diabetes mellitus group were not statistically significant ($P>0.05$); none of the differences in between-group comparisons of the patient groups were statistically significant ($P>0.05$).
Conclusion The distribution of ApoE gene polymorphism is associated with the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Key words: apolipoprotein E; polymorphism; cardiovascular and cerebrovascular diseases

近年来,心脑血管疾病的发病率呈上升趋势,是造成我国死亡率高居不下的首位原因^[1]。多项研究显示,引发心脑血管疾病的原因复杂,其发病不仅与高血压、糖尿病、脑梗死、血脂代谢及动脉粥样硬化有关,还与载脂蛋白 E(ApoE)基因调控有关^[2-4]。目前关于 ApoE 基因多态性分布与心脑血管疾病发生风险的研究较少。ApoE 的 3 种等位基因编码了 3 种蛋白质,这 3 种 ApoE 蛋白存在精氨酸及半胱氨酸两种氨基酸;ApoE 基因有 2 个单核苷酸多态性(SNP)位点,即 rs429358 和 rs7412,3 种等位基因 E2、E3、E4,这 3 个等位基因互相组合,就形成了 6 种主要的基因型 E2/E2 和 E2/E3、E3/E3 和 E2/E4、E3/E4 和 E4/E4。为了明确 ApoE 基因多态性分布与心脑血管疾病发生风险的相关性,本研究通过回顾性研究心脑血管疾病中 ApoE 基因多态性的人群分布,以此提高对心脑血管的预防及治疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取佛山市中医院心病科、脑病科 2019 年 8 月 1 日至 2022 年 3 月 31 日在门诊及住院部收治的患者共 3 561 例,其中男 2 001 例,女 1 560 例,年龄(63.60±11.15)岁。依据纳排标准,从中筛选出 1 999 例患者作为病例组,并将其分为 3 组。高血压患者 761 例作为高血压组,其中男 424 例,女 337 例,年龄(67.01±12.74)岁;糖尿病患者 362 例作为糖尿病组,其中男 198 例,女 164 例,年龄(66.60±12.65)岁;脑梗死患者 876 例作为脑梗死组,其中男 495 例,女 381 例,年龄(66.81±12.68)岁。同时,选取同期体检中心的健康人 433 例作为对照组。对照组与病例组患者年龄、性别比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:年龄在 18~85 岁;符合以下诊断标准:高血压、糖尿病、脑梗死诊断标准分别参照《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》^[5]《国家基层糖尿病防治管理指南(2022)》^[6]《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[7]执行;患者及家属签署知情同意书。排除标准:有严重精神障碍或认知障碍者;严重肝肾功能损伤(氨基转移酶高于正常值上限 3 倍、肌酶明显异常)者;有恶性肿瘤、慢性感染性疾病及免疫性疾病患者。本研究经佛山市中医院医学伦理委员会批准。

1.3 仪器与试剂 全自动荧光定量 PCR 仪由上海

宏石医疗科技有限公司生产(型号:SLAN-96P),a3600 型雅培全自动生化免疫流水线检测系统、DNA 提取试剂盒购自上海莱枫生物科技有限公司,ApoE 基因检测试剂盒购自武汉友芝医疗科技有限公司。

1.4 方法 ApoE 基因型检测采用荧光定量 SLAN-96P 的 PCR 仪检测 ApoE 的基因型。(1)参照说明书进行 DNA(样本)提取;(2)所有样本均拥有 4 个反应管,4 个反应液均需要添加 4 种的反应液 PCR,加样数全部都是 2 μL;(3)将反应管 PCR 添加在样品槽(PCR 仪)内,设置相应的扩增参数,开始 PCR 扩增。扩增后确定合适的基线和荧光阈值。ApoE 基因的荧光信号运用 VIC 和 FAM 予以采集,标准基因荧光信号运用 ROX 进行采集。每个样本对应 4 个孔,通过后两孔 FAM、VIC 通道的 Ct 值判断出 ApoE 基因的基因型,具体基因型判断标准详见试剂盒说明书。

1.5 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。计数资料或等级资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准取 $\alpha=0.05$,当 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ApoE 基因在心脑血管疾病中的分布情况 ApoE 3 种基因型在各年龄段的比较差异无统计学意义($P=0.721>0.05$),不同性别间的比较差异无统计学意义($P=0.369>0.05$)。见表 1。

表 1 不同年龄间/性别人群的 ApoE 等位基因分布情况[n(%)]

年龄/性别	n	E2	E3	E4
20~<40 岁	204	35(17.16)	136(66.67)	33(16.18)
40~<50 岁	385	51(13.25)	266(69.09)	68(17.66)
50~<60 岁	832	112(13.46)	602(72.36)	118(14.18)
60~<70 岁	835	115(13.77)	597(71.50)	123(14.73)
70~<80 岁	772	120(15.54)	540(69.95)	112(14.51)
≥80 岁	533	80(15.01)	368(69.04)	85(15.95)
男	2 001	293(14.64)	1 392(69.57)	316(15.79)
女	1 560	220(14.10)	1 117(71.60)	223(14.29)
合计	3 561	513(14.41)	2 509(70.46)	539(15.14)

2.2 ApoE 基因型分布比较 E2/E3 基因型在对照组的分布频率高于病例组和脑梗死组,差异有统计学意义($P<0.05$);E2/E3 基因型的分布频率,对照组

与高血压组、糖尿病组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

0.05)。病例组各组间比较差异均无统计学意义($P>$

表 2 病例组与对照组 ApoE 基因型分布比较[n(%)]

组别	n	E2/E2	E2/E3	E3/E3	E2/E4	E3/E4	E4/E4
对照组	433	8(1.85)	77(17.78)	287(66.28)	6(1.39)	52(13.39)	3(0.69)
病例组	1 999	18(0.90)	257(12.86)*	1 382(69.13)	27(1.35)	290(14.51)	25(1.25)
高血压组	761	6(0.79)	102(13.40)	530(69.65)	12(1.58)	104(13.67)	7(0.92)
糖尿病组	362	3(0.83)	54(14.92)	250(69.06)	4(1.10)	47(12.98)	4(1.10)
脑梗死组	876	9(1.03)	101(11.53)*	602(68.72)	11(1.26)	139(15.87)	14(1.60)

注：与对照组的相同基因型比较，* $P<0.05$ 。

2.3 ApoE 等位基因分布频率比较 在 ApoE 基因分布中,对照组与病例组比较差异有统计学意义($P<0.01$),与高血压组、脑梗死组的差异有统计学意义($P<0.05$),但与糖尿病组的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。高血压组、糖尿病组、脑梗死组的组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 病例组与对照组 ApoE 基因亚型及基因频率比较分析[n(%)]

组别	n	E2	E3	E4
对照组	433	85(19.63)	293(67.67) [△]	55(12.70) [△]
病例组	1 999	275(13.76)*	1 409(70.49) [△]	315(15.76) [△]
高血压组	761	108(14.19)*	542(71.22)	111(14.59)
糖尿病组	362	57(15.75)	254(70.17)	51(14.09)
脑梗死组	876	110(12.56)*	613(69.98) [△]	153(17.47)* [△]

注：与对照组同一基因比较比较，* $P<0.05$ ；与同组 E2 比较，[△] $P<0.05$ 。

3 讨 论

在我国,心脑血管疾病是导致人群死亡的主要疾病,是当今医学研究的热点^[8-9]。它的发生发展是遗传和环境因素相互作用的结果。有文献指出,导致心脑血管疾病的病理基础是动脉粥样硬化,在动脉粥样硬化形成和发展过程中脂质代谢异常起着重要作用^[10-11],ApoE 基因多态性与血脂代谢异常及动脉粥样硬化的发生密切相关^[12]。ApoE 是一种由 299 个氨基酸残基组成的糖蛋白,它包括 E2、E3、E4 3 种等位基因型,可编码 6 种各不相同的基因表型:E2/E2 和 E2/E3、E3/E3 和 E2/E4、E3/E4 和 E4/E4。由于 ApoE 异构体受体结合活性及分解代谢速率等的不同,导致基因个体差异大,造成不同的 ApoE 基因在心脑血管疾病中有着截然不同的影响。研究表明,与较为普遍的 E3 亚型比较,携带 E4 的基因亚型的异构体代谢速率更快,受体结合活性更高^[13],发生高血压、脑卒中、心肌梗死及冠心病等心脑血管疾病的风险增高^[14]。而 ApoE2 携带者可降低血脂水平^[15]。

有研究表明^[16-18],ApoE 基因的分型不受性别、年

龄的影响,与本研究的结果相符。在不同的人群中,ApoE 基因型及亚型有不同的表现,E3/E3 基因型属于野生型,也是最常见的一种,基因亚型在人群中分布频率最高的是 E3 型。本研究中 ApoE 基因多态性的分布与人群分布一致。纯合子 E2/E2、E4/E4 在本研究中占比最少,它们分属于 E2、E4 亚型,这两种亚型是由 E3 变异而来,变异受体结合力较野生型弱。有研究指出,E4 可增加缺血性脑卒中、高血压、冠心病等疾病发生的风险,而 E2 作为潜在的神经保护基因,此类基因人群罹患上述疾病的风险较低^[19]。

本研究还探讨了高血压、糖尿病及脑梗死与载脂蛋白 E 基因多态性的关系。结果显示,E2 基因频率分布具有显著差异,其特征是对照组的 E2 基因亚型比病例组的频率明显提高,突出表现在 E2/E3 型。在脑梗死组中,E2 基因亚型的患病人数明显少于 E3、E4 基因亚型,差异具有统计学意义($P<0.01$);在对照组中,E2 的患病人数明显多于 E4,差异也具有统计学意义($P<0.01$),这可能与对照组样本量较少相关。因此,E2 型基因可能是心脑血管疾病的潜在保护因素,尤其是在高血压病及缺血性脑梗死方面。与既往文献报道一致^[20-21]。上述结果还显示在脑梗死组中,E4 基因频率分布显著高于对照组,提示了 E4 基因可能是缺血性脑梗死的遗传易感因素,这也与既往研究相似^[22-23],但与 UM 等^[24]的研究结果不一致,原因可能与基因遗传特性、环境差别、人群基线水平不一、人群合并疾病不同等相关。此外,2 型糖尿病是心脑血管疾病的公认危险因素,从本研究结果来看,ApoE 基因多态性分布与心脑血管疾病的发生发展有关,而与 2 型糖尿病的发生发展无关。但是邹慧敏等^[25]的研究指出糖尿病患者 ApoE 基因型以 E3 型为主,发生心血管疾病的风险从高到低依次为 E4、E3、E2 型,临床可根据 ApoE 不同基因型制定出适合患者的个体化治疗方案。

综合上述结果,可借助 ApoE 基因多态性的分析来初步评估心脑血管疾病发生风险,有助于临床早期

干预。导致心脑血管疾病的发生发展的危险因素众多,本研究病例来源地区较单一,所选疾病较少,今后还需进行多中心研究、增加入选病例的病种、扩大样本量。

参考文献

- [1] 宁允,王晗,李艳,等.《SIGN148 ACS 患者指南手册》解读[J]. 中国循证心血管医学杂志,2021,13(6):641-643.
- [2] 王宪沛,高传玉,李牧蔚,等.心脑血管病共同危险因素评估、检测及干预的专家共识[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(6):541-551.
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会,中国老年学和老年医学会心脏专业委员会,等.中国心血管病一级预防指南[J]. 中华心血管病杂志,2020,48(12):1000-1038.
- [4] 王雪梅,鲁庆波.心脑血管疾病与载脂蛋白 E 基因多态性及其血脂水平的相关性探究[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志,2015,3(5):74-75.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等.中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会,国家基层糖尿病防治管理办公室.国家基层糖尿病防治管理指南(2022)[J]. 中华内科杂志,2022,61(3):249-262.
- [7] 彭斌,吴波.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [8] 马丽媛,王增武,樊静,等.《中国心血管健康与疾病报告 2021》要点解读[J]. 中国全科医学,2022,25(27):3331-3346.
- [9] 王陇德,彭斌,张鸿祺,等.《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志,2022,19(2):136-144.
- [10] 杜文婷,顾耘,孙卫华.肾精亏虚型颈动脉粥样硬化患者载脂蛋白 E 基因多态性的临床分析[J]. 中国中医药现代远程教育,2022,20(18):68-70.
- [11] 中国医师协会中西医结合分会心血管专业委员会,中华中医药学会心血管病分会.动脉粥样硬化中西医结合防治专家共识(2021 年)[J]. 中国中西医结合杂志,2022,42(3):287-293.
- [12] HEIDARI M M, FORUZANNIA S K, KHATAMI M, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism in Iranian coronary atherosclerosis patients candidate for coronary artery bypass graft[J]. Iran J Basic Med Sci, 2013, 16(7):841-844.
- [13] 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(9):1802-1804.
- [14] LARIFLA L, ARMAND C, BANGOU J, et al. Association of APOE gene polymorphism with lipid profile and coronary artery disease in Afro-Caribbeans [J]. PLoS One, 2017, 12(7):e0181620.
- [15] 刘淑静,常欣魁,陈柯霖,等.载脂蛋白 E 基因多态性与脑梗患者年龄和血脂的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(11):1595-1598.
- [16] 肖瑞霞,张珂,修贺明.河南地区汉族人群的载脂蛋白 E 基因多态性分析[J/CD]. 现代医学与健康研究电子杂志,2022,6(6):56-59.
- [17] 韩勇军,张亚威,高伟,等.郑州地区 SLCO1B1 和 ApoE 基因多态性分布情况[J]. 心脏杂志,2022,34(1):44-48.
- [18] 王凤玲,孟祥云,陈正徐,等.安徽地区汉族心血管疾病患者 SLCO1B1 与 ApoE 基因多态性分布及其在汀类药物临床个体化应用中的意义[J]. 中国临床药理学与治疗学,2021,26(1):40-48.
- [19] EVANGELOU E, WARREN H R, MOSEN-ANSO RENA D, et al. Publisher correction: genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits[J]. Nat Genet, 2018, 50(10):1755.
- [20] 向伟,李毅夫.载脂蛋白 E 基因多态性与心脑血管疾病[J]. 中国动脉硬化杂志,1999,7(1):85-87.
- [21] 黄柳,戴昕好,田雪,等. ApoE 基因型与颈动脉粥样硬化及脑梗死的相关性研究[J]. 中华全科医学,2021,19(8):1287-1291.
- [22] 夏皓,吴赛珠. ApoE 基因多态性与血脂、缺血性脑卒中的相关性分析[J]. 广州医科大学学报,2020,48(6):15-17.
- [23] KHAN T A, SHAH T, PRIETO D, et al. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: systematic review and meta-analysis of 14 015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60 883 individuals[J]. Int J Epidemiol, 2013, 42(2):475-492.
- [24] UM J Y, MOON K S, LEE K M, et al. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, and apolipoprotein E genes in Korean patients with cerebral infarction[J]. J Mol Neurosci, 2003, 21(1):23-28.
- [25] 邹慧敏,顾庆,胡雪,等. ApoE 基因表型与糖尿病患者心血管疾病发生风险评估[J]. 医药论坛杂志,2022,43(10):26-29.

(收稿日期:2022-12-17 修回日期:2023-03-29)