

阿托伐他汀对不同 ApoE 基因型冠心病患者血脂调控影响的临床研究^{*}

郑文武¹, 李正业^{2△}, 李翔³, 黄立², 蒋灿¹, 刘盼¹, 黄冬梅¹, 刘茜¹ (1. 泸州医学院附属医院心内科, 四川泸州 646000; 2. 四川省泸州市叙永县人民医院心内科 646400; 3. 四川省泸州市人民医院心内科 646000)

【摘要】目的 运用限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)技术,检测冠心病患者 ApoE 基因型以及阿托伐他汀对不同 ApoE 基因患者血脂调控的影响,探讨冠心病的发病机制及阿托伐他汀对其预后的影响。**方法** 选取 2013 年 1~12 月泸州医学院附属医院心内科收治的冠心病住院患者 116 例作为冠心病组,另取同期健康体检者 50 例作为健康对照组,通过 PCR-RFLP 技术测定 ApoE 基因型,测定冠心病组服用阿托伐他汀治疗前及治疗 12 周后的血脂水平,分析基因型与调脂疗效的关系。**结果** 冠心病患者中, ApoE E3/4、E4/4 基因型和 $\epsilon 4$ 等位基因频率显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$); $\epsilon 4$ 等位基因组,血脂 TC 和 LDL-C 水平显著高于其他等位基因组,差异有统计学意义($P < 0.05$);阿托伐他汀治疗 12 周后, ApoE E2/2+E3/2、E3/3 与 E4/3+E4/4 等位基因组比较,治疗后患者血浆中的 TC、LDL-C 和 HDL-C 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** ApoE 基因型 E3/4、E4/4 及 $\epsilon 4$ 等位基因有可能参与了冠心病的发生、发展过程,阿托伐他汀对 ApoE E2/2+E3/2、E3/3 等位基因组冠心病患者降脂效果更好,而对 E4/3+E4/4 等位基因组冠心病患者效果不确切。

【关键词】 冠心病; ApoE 基因; 基因多态性; 阿托伐他汀; 血脂

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.18.010 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)18-2671-03

Clinical study on influence of atorvastatin on blood lipid regulation in coronary heart disease patients with different ApoE genotypes^{*} ZHENG Wen-wu¹, LI Zheng-ye^{2△}, LI Xiang³, HUANG Li², JIANG Can¹, LIU Pan¹, HUANG Dong-mei¹, LIU Qian¹ (1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Cardiology, Xuyong County People's Hospital, Luzhou, Sichuan 646400, China; 3. Department of Cardiology, Luzhou Municipal People's Hospital, Luzhou, Sichuan 646000, China)

【Abstract】Objective To observe ApoE genotypes in the patients with coronary heart disease(CHD) by using the PCR-RFLP technique, to observe the impact of atorvastatin on blood lipid regulation in the patients with different ApoE genes, and to investigate the pathogenesis of CHD and the influence of atorvastatin on prognosis. **Methods** 116 patients with CHD in the cardiology department of the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College from January to December 2013 were selected as the CHD group, and contemporaneous 50 individuals undergoing physical examination were selected as the healthy control group. The ApoE genotypes were detected by using the PCR-RFLP technique. The blood lipid level before atorvastatin treatment and after 12-week treatment was detected. The relation between the genotypes and the lipid regulation effect was analyzed. **Results** The frequency of ApoE E3/4, E4/4 genotypes and $\epsilon 4$ allele in the CHD group were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the TC and LDL-C levels in the ApoE $\epsilon 4$ allele group were significantly higher than those in the other allele groups, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared the ApoE E2/2+E3/2, E3/3 allele group with the E4/3+E4/4 allele group after 12-week atorvastatin treatment, the plasma levels of TC, LDL-C and HDL-C had statistical differences ($P < 0.05$). **Conclusion** ApoE genotype E3/4, E4/4 as well as $\epsilon 4$ allele might participate in the occurrence and development process of CHD. Atorvastatin has better lipid-lowering effect in the patients with ApoE E2/2+E3/2, E3/3 allele, while has inexact effect in the patients with E4/3+E4/4 allele.

【Key words】 coronary heart disease; ApoE gene; gene polymorphism; atorvastatin; blood lipid

随着人们生活水平的提高,人类疾病也发生着明显的变化,冠心病现已成为威胁人类身体健康的重大疾病之一,其发病率、病死率正在逐年上升,但发病机制仍然不清楚,主要为多种危险因素相互累积的结果,其中脂质代谢紊乱是导致冠心病主要的独立危险因素^[1-3]。近年来,已有大量基础和临床研究表明,冠心病也是一种由多种内在遗传因子和外在环境因素互

相作用而导致的疾病^[4-6]。本文主要探讨冠心病患者 ApoE 基因型,以及阿托伐他汀对不同的 ApoE 基因型患者血脂调控的影响,从分子水平探讨冠心病的发病机制及阿托伐他汀对其预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1~12 月泸州医学院附属医院

^{*} 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会基金资助项目(12195);泸州医学院附属医院基金课题(11238)。

作者简介:郑文武,男,硕士,副教授,主要从事心血管疾病方面的研究。△ 通讯作者, E-mail: Lzy641207@sohu.com。

心内科收治的冠心病住院患者 116 例作为冠心病组,所有患者均经选择性冠脉造影初次诊断为冠心病,其中男 60 例,年龄 56~75 岁;女 56 例,年龄 58~74 岁;平均(60.5±8.4)岁,均为一支及以上血管腔径狭窄大于或等于 50%者,均排除家族性高胆固醇血症、脂肪肝、糖尿病、甲状腺疾病、肾脏疾病、严重高血压及肝脏疾病。另取同期健康体检者 50 例作为健康对照组,其中男 26 例,女 24 例;年龄 55~69 岁,平均(57.3±9.2)岁,排除高血压、肝、肾和内分泌代谢性疾病。

1.2 标本采集 所有研究对象抽血前至少低脂饮食 3 d,禁食 12 h 以上,取静脉血 4 mL,分为两管,每管各 2 mL,其中 1 管加入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝剂抗凝,用于 ApoE 基因型;另一管不加抗凝剂,需分离出血清,用于检测血脂水平;两管血样均需置于-20℃冰箱冻存。

1.3 方法 采用多聚酶链式反应-限制性内切酶片段长度方法(PCR-RFLP)测定冠心病组和健康对照组 ApoE 基因型,比

较冠心病组与健康对照组 ApoE 基因型及等位基因分布频率的差异;测定冠心病组服用阿托伐他汀 20 mg/d 治疗前及治疗 12 周后的血脂水平,分析基因型与调脂疗效的关系。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.0 软件对数据进行处理及统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,基因频率采用基因计数法,个体治疗前后各生化指标的比较用配对 t 检验,不同基因型间生化指标的差异比较采用方差分析,基因间关联分析采用 χ^2 检验表示,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ApoE 基因型与等位基因频率分布 冠心病组中 ApoE E3/4、E4/4 基因型和 $\epsilon 4$ 等位基因频率显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);而 E2/3、E3/3、 $\epsilon 2$ 和 $\epsilon 3$ 则略低于健康对照组,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 冠心病组、健康对照组 ApoE 基因型及等位基因频率分布[n(%)]

分组	n	基因型				等位基因		
		E2/3	E3/3	E3/4	E4/4	$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$
冠心病组	116	14(12.1)	70(60.3)	26(22.4)	6(5.2)	7(6.0)	90(77.6)	19(16.4)
健康对照组	50	8(16.0)	35(70.0)	6(12.0)	1(2.0)	4(8.0)	42(84.0)	4(8.0)

2.2 ApoE 基因型多态性与血脂水平的比较 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因组,血脂 TC 和 LDL-C 显著高于其他等位基因组,差异有统计学意义($P<0.05$),而 TG 和 HDL-C 在 ApoE 等位基因组中差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 阿托伐他汀治疗前后 ApoE 不同等位基因型血脂水平比较 ApoE E2/2+E3/2、E3/3 与 E4/3+E4/4 等位基因组,阿托伐他汀治疗后患者血浆中的 TC、LDL-C 和 HDL-C 差异有统计学意义($P<0.05$),TG 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 ApoE 基因型多态性与血脂水平的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	E2/2+E3/2 (n=14)	E3/3 (n=70)	E4/3+E4/4 (n=32)
年龄(岁)	66.50±11.90	68.50±12.30	67.50±11.60
TG(mmol/L)	2.55±0.70	2.56±0.68	2.63±0.65
TC(mmol/L)	4.85±0.84 ^a	5.15±0.94 ^a	6.82±0.93
LDL-C(mmol/L)	2.40±0.89 ^a	2.71±0.98 ^a	5.04±0.97
HDL-C(mmol/L)	1.08±0.18	1.10±0.20	1.07±0.21

注:与 $\epsilon 4$ 相比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 阿托伐他汀治疗前后各 ApoE 等位基因血脂水平的比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

ApoE 基因型	TG		TC		LDL-C		HDL-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
E2/2+E3/2	2.55±0.70	2.15±0.72	4.85±0.84	3.85±0.94	2.40±0.89	2.20±0.89	1.08±0.18	1.88±0.21
E3/3	2.56±0.68	2.40±0.42	5.15±0.94	3.55±0.78	2.71±0.98	2.35±0.56	1.10±0.20	1.61±0.40
E4/3+E4/4	2.63±0.65	2.33±0.62	6.82±0.93	5.88±0.86	5.04±0.97	4.84±0.84	1.07±0.21	1.10±0.31

3 讨 论

近年发现冠心病发病率越来越高,且发病年轻化,直接对人类健康构成了严重威胁。目前研究证实,ApoE 基因多态性与冠心病具有相关性,经过多种研究发现,血脂及冠状动脉粥样硬化与 ApoE 之间存在着非常密切的关系,ApoE 是冠心病早发的预测因子,ApoE 可能作为一个遗传因素参与动脉粥样硬化的发生与发展^[7]。通过上述试验发现,ApoE E3/4、E4/4 基因型和 $\epsilon 4$ 等位基因频率显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),由此提示 ApoE 基因型 E3/4、E4/4 及 $\epsilon 4$ 等位基因有可能参与了冠心病的发生、发展过程;其次,在冠心病患者中, $\epsilon 4$ 等位基因组与血脂 TC 和 LDL-C 水平升高有显著关系,而对血脂 TG 和 HDL-C 影响不显著,提示 $\epsilon 4$ 等位基因的表达是脂质代谢紊乱的重要危险因素,其已成为冠心病易发的重要遗传标志,而对于 $\epsilon 2$ 的作用仍存在着很大的争议,有学者认为其是冠心病的保护因子,也有人认为是诱发因

子^[8-10]。在对于 $\epsilon 3$ 的看法上,目前的研究暂时不明确。冠心病的严重程度也与 ApoE 基因多态性有着密切相关性,通过试验研究发现,不同基因型的冠心病组与健康对照组中 $\epsilon 4$ 等位基因携带者均伴有 TC、LDL-C 及 ApoB 水平升高,且比健康对照组升高更明显,这与大多数研究测得的 $\epsilon 4$ 等位基因变异影响胆固醇和 ApoB 水平的结果相符合^[10-11]。研究还发现,无论是冠状动脉单支病变或是多支病变的,其 $\epsilon 4$ 等位基因频率均比健康对照组高,同时,多支病变的 $\epsilon 4$ 等位基因频率比单支病变者高,而多支病变患者的 $\epsilon 2$ 等位基因频率低于单支病变患者,这些结果都表明 $\epsilon 4$ 等位基因的表达频率与冠状动脉狭窄的严重程度呈正相关^[11-12]。他汀类药物是羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,HMG-CoA 还原酶是胆固醇在体内合成过程中早期的限速酶,他汀类药物通过对 HMG-CoA 还原酶的抵制达到降脂的作用,目前在全世界他汀类药物已得到了广泛使用,它已成为防治冠心病的一线处方用

药^[13-14]。但在临床中,他汀类药物的降脂效果存在很大的个体差异,服用他汀类药物后不同个体间 LDL-C 水平下降的程度差异较大,有很大一部分患者经过用药后均达不到降脂目标;而且服用他汀类药物后出现的不良反应在不同个体间也有差异,这可能与基因遗传学方面有关。本研究中冠心病患者在给予阿托伐他汀治疗后,ApoE E2/2+E3/2、E3/3 等位基因组 TC、LDL-C 和 HDL-C 血脂水平显著低于 E4/3+E4/4 等位基因组,由此提示,阿托伐他汀对 ApoE E2/2+E3/2、E3/3 等位基因组冠心病患者降脂效果更好,疗效更佳,而对 E4/3+E4/4 等位基因组冠心病患者效果不确切,从而得出冠心病患者调脂及冠脉狭窄治疗疗效与 ApoE 基因多态性相关。

参考文献

[1] Mohan AV, Fazel R, Huang PH, et al. Changes in geographic variation in the use of percutaneous coronary intervention for stable ischemic heart disease after publication of the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2014, 7(1):125-130.

[2] Kinkuolie AO, Paynter NP, Padmanabhan L, et al. High-density lipoprotein particle subclass heterogeneity and incident coronary heart disease[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2014, 7(1):55-63.

[3] Stitzel NO, Peloso GM, Auer PL, et al. Association of low-frequency and rare coding-sequence variants with blood lipids and coronary heart disease in 56 000 whites and blacks[J]. Am J Hum Genet, 2014, 94(2):223-232.

[4] Espinola-Klein C, Savvidis S, Kopp H. Peripheral artery disease as supplemental diagnosis in coronary heart disease-Influence on diagnostics, treatment and prognosis[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2014, 139(S1):40-42.

[5] Jelinek MV, Santamaria JD, Best JD, et al. Reversing so-

cial disadvantage in secondary prevention of coronary heart disease[J]. Int J Cardiol, 2014, 171(3):346-350.

[6] Van Kempen BJH, Ferket SB, Kavousi M, et al. Performance of Framingham cardiovascular disease(CVD) predictions in the rotterdam study taking into account competing risks and disentangling CVD into coronary heart disease(CHD) and stroke[J]. Int J Cardiol, 2014, 171(3):413-418.

[7] 雷玉艳, 张晨, 汪幸思, 等. 新疆维、哈两民族载脂蛋白 E 等位基因多态性与冠心病关联性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(9):807-809.

[8] 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.

[9] 黄跃斌, 何印蕾. ApoE 基因多态性、hs-CRP 与冠心病的相关性研究[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(22):2864-2866.

[10] 章蓓蓓, 何凤屏, 徐新. 载脂蛋白 E 的基因多态性与冠心病关系的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(2):144-146.

[11] 张洁. 辛伐他汀联合阿托伐他汀钙片治疗高血脂合并冠心病效果观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(12):23.

[12] 许力壮, 单爱军, 刘海华, 等. 不同剂量阿托伐他汀对冠心病患者冠脉搭桥术后血脂和心功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(23):5789-5791.

[13] 杨彦平, 刘文慧. 阿托伐他汀钙辅治冠心病 36 例疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(28):39-40.

[14] 许允, 石联凤, 江庆, 等. 阿托伐他汀对老年血脂正常冠心病患者治疗疗效及预后影响[J]. 临床医学工程, 2013, 20(3):310-311.

(收稿日期:2015-04-20 修回日期:2015-04-25)

(上接第 2670 页)

参考文献

[1] 吴江华, 徐洁, 马校卫, 等. 慢性牙周炎患者口腔菌群结构分析[J]. 福建师范大学学报:自然科学版, 2013, 29(6):125-130.

[2] Golomb G. Sustained release device containing metronidazole for periodontal use[J]. J Dent Res, 1984, 63(9):1149-1153.

[3] 周静艳, 邹建明. 米诺环素辅助治疗侵袭性牙周炎的疗效分析[J]. 江苏医药, 2011, 37(6):712-713.

[4] 辛蔚妮, 凌均荣. 慢性牙周炎患者口腔健康相关生存质量的调查[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2014, 24(1):34-37.

[5] 张力爽. 老年牙周炎患者 50 例临床特点[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(22):5737-5738.

[6] 董占海, 施生根, 毕良佳. 缓释氯己定凝胶在慢性牙周炎治疗中的应用[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2012, 22(10):594-596.

[7] 王德飞. 布洛芬联合派丽奥对慢性牙周炎龈沟液中细胞因子的影响及抗氧化作用[J]. 现代预防医学, 2014, 41(6):1141-1143.

[8] 廖雪峰. 盐酸米诺环素软膏联合甲硝唑缓释药膜治疗慢性牙周炎的疗效观察[J]. 北华大学学报:自然科学版, 2014, 15(2):229-232.

[9] 胡萍, 徐传新, 王克森, 等. 464 例甲硝唑药物不良反应病例报道的文献分析[J]. 中国现代应用药学, 1998, 15(z1):139-140.

[10] 俞丹, 陈舜岳, 王姝, 等. 老年患者牙周感染病原菌的相关因素分析及抗菌药物应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(12):2934-2936.

[11] 余佳文, 林能明, 程斌, 等. 甲硝唑不良反应的国内外文献分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(8):1897-1898.

[12] Faveri M, Figueiredo LC, Feres M. Treatment of chronic periodontitis may be improved by the adjunctive use of systemic metronidazole[J]. J Evid Based Dent Pract, 2014, 14(2):70-72.

[13] 陈琴华, 张进锋, 李鹏, 等. 气相色谱-质谱联用测定复方口腔溃疡贴膜剂中甲硝唑含量[J]. 医药导报, 2012, 31(8):1065-1066.

(收稿日期:2015-03-25 修回日期:2015-04-27)