

载脂蛋白 E 基因多态性与血脂水平的相关性研究

张 强

(北京市顺义区医院检验科 101300)

摘 要:目的 探讨载脂蛋白 E(ApoE)基因多态性与血脂水平的相关性。方法 采用实时荧光聚合酶链反应(PCR)对体检人群进行 ApoE 基因分型检测,比较不同 ApoE 基因型人群的血脂水平。结果 人群中 ApoE 基因呈多态性分布,其中 E3 等位基因分布频率最高;含有等位基因 E2 的人群三酰甘油水平较高,含有等位基因 E4 的人群总胆固醇水平较高。结论 人群中 ApoE 基因呈多态性分布,其中 E2 等位基因与血清高三酰甘油水平相关,E4 等位基因与血清高总胆固醇水平相关。

关键词:载脂蛋白 E; 基因多态性; 三酰甘油; 总胆固醇
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.06.026 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)06-0814-02

Research on correlation between ApoE genetic polymorphism and serum lipid levels

ZHANG Qiang

(Department of Clinical Laboratory, Beijing Shunyi District Hospital, Beijing 101300, China)

Abstract:Objective To explore the correlation between apolipoprotein E(ApoE) genetic polymorphism and serum lipid levels. **Methods** The real-time fluorescence PCR method was adopted to detect the ApoE genotype in people undergoing physical examination. The serum lipid levels were compared among the populations with different ApoE genotypes. **Results** The ApoE gene showed the polymorphic distributions in populations, in which the distribution frequency of E3 allele was highest, the population containing E2 allele had higher triglycerides level in serum, the population containing E4 allele had higher total cholesterol level in serum. **Conclusion** The ApoE gene presents the polymorphic distribution in populations, in which the E2 allele is correlated with serum high triglycerides level; the E4 allele is correlated with serum high total cholesterol level.

Key words:apolipoprotein E; genetic polymorphism; triglycerides; total cholesterol

载脂蛋白 E(ApoE)是血浆中的一种主要载脂蛋白^[1],其编码基因位于 19 号染色体上,包含 4 个外显子和 3 个内含子。在其第 4 外显子上包含 3 种主要等位基因,分别是 E2、E3、E4,表现出基因多态性^[2];分别编码 3 种 ApoE 异构体,分别是 E2、E3、E4;产生 6 种不同的表型,分别是 E2/E2、E3/E3、E4/E4、E2/E3、E2/E4、E3/E4。ApoE 是低密度脂蛋白(LDL)受体的配体,参与脂蛋白的构成、转化和代谢,成为影响人体血脂水平的重要遗传因素^[3]。ApoE 由于不同异构体与受体结合的能力不同,其基因多态性对血脂水平的影响也不同。本文通过实时荧光聚合酶链反应(PCR)对 ApoE 基因进行分型检测,结合对血清血脂水平的测定,以探讨基因多态性与血脂水平的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2016 年 1—6 月体检人群抗凝血标本和血清标本共 347 例,血液标本采集前禁食肉类,清晨空腹 12 h 采集,其中男性血液标本 182 例,女性血液标本 165 例,排除高血压、肝肾及内分泌代谢性疾病来源标本。抗凝血标本采用乙二胺四乙酸二钾抗凝,用于 ApoE 基因分型检测。血清标本用于血脂水平检测。血液标本置于-20℃冰箱中冻存。

1.2 仪器与试剂 罗氏 LightCycler480 型荧光 PCR 仪用于

ApoE 基因分型检测,试剂采用武汉友芝友医疗科技有限公司生产的人类 SLOCO1B1 和 ApoE 基因多态性检测试剂盒。采用贝克曼 5800 全自动生化分析仪检测血清血脂指标,试剂采用北京中生北控生物科技股份有限公司生产的总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)检测试剂盒。

1.3 方法 采用实时荧光 PCR 进行 ApoE 基因分型,测定不同 ApoE 基因型血清标本的 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平,分析人群中 ApoE 基因多态性的分布频率及其与血脂水平的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ApoE 基因型与等位基因分布频率 所有测试人群的 ApoE 基因中 E3 等位基因分布频率最高,基因型 E3/E3 出现频率最高;男性和女性人群中 ApoE 等位基因分布频率和基因型分布频率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 ApoE 基因型与等位基因分布频率[n(%)]

性别	n	ApoE 基因型						ApoE 等位基因		
		E2/E2	E3/E3	E4/E4	E2/E3	E2/E4	E3/E4	E2	E3	E4
男	182	4(2.2)	124(68.2)	2(1.0)	25(13.9)	7(3.8)	20(10.6)	40(11.0)	293(80.5)	31(8.5)
女	165	4(2.4)	108(65.5)	3(1.8)	32(19.3)	5(3.0)	13(7.8)	45(13.6)	261(79.1)	24(7.3)

作者简介:张强,男,主管技师,主要从事临床检验诊断学研究。

2.2 不同 ApoE 基因型人群血脂水平比较 含有 E4 等位基因组(E4/E4+E3/E4)的 TC 和 HDL-C 水平高于其他组水平, 差异有统计学意义($P<0.05$); 含有 E2 等位基因组(E2/E3+E2/E2)的 TG 水平高于其他组水平, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同 ApoE 基因型人群血脂水平比较($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

基因型	<i>n</i>	TC	TG	HDL-C	LDL-C
E2/E3+E2/E2	65	3.96±0.77	2.01±0.71	1.38±0.22	2.44±0.77
E3/E3	232	4.66±0.88	1.51±0.63	1.44±0.38	2.76±0.89
E4/E4+E3/E4	38	5.33±0.94	1.69±0.78	1.56±0.33	3.66±1.08

3 讨 论

血脂是血浆中的中性脂肪(TG 和胆固醇)和类脂(磷脂、糖脂、固醇、类固醇)的总称,其主要成分是 TG 和胆固醇。血脂异常是指血清脂质代谢异常,包括血清 TC、TG、LDL-C 水平升高和血清 HDL-C 水平降低。随着人们的生活方式及膳食结构变化,血脂异常等慢性病的发病率也明显上升,已经成为当今社会人群的普遍健康问题。血脂水平除了受环境因素的影响外,还与个体的遗传因素有关,血脂异常是一种由遗传和环境危险因素共同作用的多基因性疾病。ApoE 是参与调节机体血脂代谢的重要因子,其基因多态性与血脂水平密切相关^[4]。

ApoE 基因包含 3 种主要等位基因,组成 6 种基因型,目前已经报道的国内外研究发现 E3 等位基因分布频率最高, E3/E3 基因型在人群中最为常见,其基因多态性存在显著的地区与种族差异。中国人群 E3 等位基因的频率在 80%左右,与日本人群接近,而欧美人群则低于 80%^[5]。各种基因型的分布频率在不同的研究中有不同的结果,这取决于种族和地域的差异^[6]。在本研究通过对体检人群的检测发现,男性 E3 等位基因分布频率为 80.5%,女性为 79.1%,远远高于 E2 和 E4 等位基因在人群中的分布频率;同时 E3 等位基因分布频率在男性和女性人群中的分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。而 E3/E3 基因型在男性和女性人群中的分布分别为 68.2%和 65.5%,是 6 种基因型中分布频率最高的,这一结果与国内外已知的报道一致。

ApoE 在参与脂质的转运、储存、利用及排泄中发挥重要作用, ApoE2 与 LDL 受体亲和力低下,因此含 ApoE2 的极低密度脂蛋白(VLDL)残基从血浆中清除速度慢,导致 LDL 受体上调,最终导致 LDL-C 水平下降和低胆固醇血症;而含 ApoE4 多的 VLDL 清除速度快,会导致 LDL 受体下调,出现高 LDL-C 和高胆固醇血症^[7]。因此,目前多数学者认为 E2 等位基因为有益变异,而 E4 等位基因为不利变异,而这种 ApoE 等位基因的变异可能是由人类饮食结构的调整带来的^[8]。王景华等^[9]报道 ApoE 对血脂水平有一定的影响,在健康人群中, E2 有降低 TC 和 LDL 的作用,而 E4 有升高 TC 的作用;在脑梗死患者中, E2 有升高 HDL 的作用, E4 有升高 TC 的作用。刘金凤等^[10]认为 E4 等位基因的表达是脂质代谢紊乱的重要危险因素。通过对 ApoE 基因型与血脂水平的关系的研究发现, E2 在降低 TC 水平上具有一定的优势; E4 与较高的 TC 水平相关,可能与高血脂相关的疾病有关^[11]。本研究发现,血清 TC 和 LDL-C 水平在 E2/E3 + E2/E2、E3/E3、

E3/E4 + E4/E4 分组中依次递增,而血清 TG 水平则在 E2/E3 + E2/E 两组中最高,与其他两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。这一结果进一步证实了 E2 在降低血清 TC 水平的保护性作用,而 E4 则与高胆固醇血症呈正相关。

综上所述,本研究证实 ApoE 基因多态性与血清血脂水平具有相关性,不同基因型人群血脂水平异常指标不同。针对 ApoE 基因的研究是目前研究热点之一,其与冠心病、高脂血症、脑梗死等疾病的相关性也是临床研究的重点之一。随着研究的不断深入将对上述疾病的诊断及预防等方面起到至关重要的作用。

参考文献

[1] Shore VG, Shore B. Heterogeneity of human plasma very low density lipoproteins. Separation of species differing in protein components[J]. Biochemistry, 1973, 12(3): 502-507.

[2] Sanchez-Muniz FJ, Maki KC, Schaefer EJ, et al. Serum lipid and antioxidant responses in hypercholesterolemic men and women receiving plant sterol esters vary by apolipoprotein E genotype[J]. J Nutr, 2009, 139(1): 13-19.

[3] Saito H, Dhanasekaran P, Baldwin F, et al. Effects of polymorphism on the lipid interaction of human apolipoprotein E[J]. J Biol Chem, 2003, 278(42): 40723-40729.

[4] Skoog I. Vascular aspects in Alzheimer's disease[J]. J Neural Transm Suppl, 2000, 59(1): 37-43.

[5] Borinskaia SA, Kal'ina NR, Sanina ED, et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene(APOE) in the populations of Russia and neighboring countries[J]. Genetika, 2007, 43(10): 1434-1440.

[6] Liang S, Pan M, Geng HH, et al. Apolipoprotein E polymorphism in normal Han Chinese population: frequency and effect on lipid parameters[J]. Mol Biol Rep, 2009, 36(6): 1251-1256.

[7] Vaarhorst AA, Beekman M, Suchiman EH, et al. Lipid metabolism in long-lived families: the Leiden Longevity Study[J]. Age(Dordr), 2011, 33(2): 219-227.

[8] Eisenberg DT, Kuzawa CW, Hayes MG. Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: climate, local adaptations, and evolutionary history[J]. Am J Phys Anthropol, 2010, 143(1): 100-111.

[9] 王景华, 宁宪嘉, 卢红艳, 等. 脑梗死患者载脂蛋白 E 基因多态性特点研究[J]. 中国综合临床, 2006, 22(2): 118-120.

[10] 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.

[11] Chaudhary R, Likidilid A, Peerapatdit T, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism: effects on plasma lipids and risk of type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 11(1): 36-39.